Beiträge

zur

pathologischen Anatomie

und zur

allgemeinen Pathologie.

Herausgegeben

von

Professor Dr. **Baumgarten** in Tübingen, Prof. Dr. **Bendz** in Lund, Prof. Dr. **Bollinger** in München, Prof. Dr. **Bostroem** in Giessen, Prof. Dr. **Chiari** in Prag, Prof. Dr. **Eppinger** in Graz, Prof. Dr. **Ernst** in Zürich, Prof. Dr. **Foà** in Turin, Prof. Dr. **C. Golgi** in Pavia, Prof. Dr. **Griffini** in Genua, Prof. Dr. **Hauser** in Erlangen, Prof. Dr. **Homén** in Helsingfors, Prof. Dr. **v. Kahlden** in Freiburg i. Br., Prof. Dr. **Klebs** in Hannover, Prof. Dr. **Klemensiewicz** in Graz, Prof. Dr. **Löwit** in Innsbruck, Prof. Dr. **Lustig** in Florenz, Prof. Dr. **Marchand** in Leipzig, Prof. Dr. **Martinotti** in Bologna, Prof. Dr. **Nauwerck** in Chemnitz, Prof. Dr. **Neumann** in Königsberg i. Pr., Prof. Dr. **R. Paltauf** in Wien, Prof. Dr. **O. Pertik** in Budapest, Prof. Dr. **Podwyssozki** in Odessa, Prof. Dr. **Reddingius** in Groningen, Prof. Dr. **Ribbert** in Marburg, Prof. Dr. **Schottelius** in Freiburg i. Br., Med.-Rath Dr. **Schmorl** in Dresden, Prof. Dr. **Spronck** in Utrecht, Prof. Dr. **Stilling** in Lausanne, Prof. Dr. **Stokvis** in Amsterdam, Prof. Dr. **Taruffi** in Bologna, Prof. Dr. **Thoma** in Magdeburg-Sudenburg, Prof. Dr. **Tizzoni** in Bologna, Prof. Dr. **Weichselbaum** in Wien, Prof. Dr. **Ziegler** in Freiburg i. Br.

redigirt von

Dr. E. Ziegler,

Professor der patholog. Anatomie und der allgem. Pathologie in Freiburg i. Br.

Neunundzwanzigster Band.

Mit 20 Tafeln, 19 Figuren und 8 Curven im Text.



Jena.

Verlag von Gustav Fischer.

1901.

Inhaltsübersicht.

Erstes Heft.

Zweites Heft.

Drittes Heft.

I.

Knochenmarkveränderungen als Grundlage von Leukocytose und Riesenkernverschleppungen (Myelokinese).

Von

Dr. P. Lengemann,

Assistent an der Königl. chirurgischen Universitätsklinik zu Breslau.
(Director: Geh. Med.-Rath Professor Dr. v. Mikulicz.)

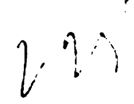
Hierzu Tafel I und II.

Untersuehungen über Parenchymzellenembolieen, die ich 1896 unter Leitung von Herrn Professor LUBARSCH anstellte, hatten gezeigt, dass die Injection von aufgeschwemmten Parenchymtheilchen in die venöse Blutbahn von Kaninchen ausser der Verlegung von Lungengefässen durch diese Partikel noch andersartige Embolieen herbeiführt. Es fanden sich in Lungencapillaren grosse, mit Kernfarbstoffen stark tingirte, unregelmässige Gebilde, die als Kerne von Knochenmarkriesenzellen aufgefasst wurden. In der Veröffentlichung über die damaligen Untersuchungen (1) sind diese Riesenkerne genauer beschrieben und abgebildet, wir werden unten auf ihren Bau zurückkommen müssen. Sie stimmten überein mit den Emboli, die ASCHOFF (2) einige Jahre früher bei Menschen gefunden hatte.

Bei denselben Versuchsthieren waren Lungengefässe kleineren Kalibers häufig mit Leukocyten angefüllt, auch in den Lungencapillaren fanden sich auffallend viele Leukocyten.

Mehrfach waren mittlere bis kleine Aeste der Lungenarterie verlegt durch grössere Emboli von Knochenmarkgewebe, das ausser Leukocyten und deren Vorstufen oft Fettzellen und auch Riesenzellen enthielt. Ebensolche Pfröpfe fand dann LUBARSCH in den Lungenarterien von Eklampsieleichen.

Eine vollständige Erklärung für das Zustandekommen dieser Ver-



schleppungen vermochten wir nicht zu geben. Dass wesentliche Alterationen des Knochenmarks dabei im Spiele sein möchten, war kaum zu bezweifeln, sie hätten uns auch den Leukocytenreichthum erklärt; denn es handelte sich um polymorphkernige, granulirte Leukocyten, deren Mutterboden das Knochenmark ist. Wir kamen aber erst spät und leider nur bei wenigen Thieren dazu, das Knochenmark zu mikroskopieren, und fanden ausser kleinen Blutungen und Blutüberfüllung nichts Besonderes.

Systematische Untersuchungen über dieses Gebiet anzustellen, schien uns nöthig, aber wir unterliessen es damals aus äusseren Gründen. Erst im Frühjahr 1898 bekam ich im Laboratorium der Klinik des Herrn Geh. Rath v. Mikulicz Gelegenheit, die im Folgenden zu schildernden Experimente anzustellen, die zunächst die Entstehung der Riesenkernembolie möglichst aufklären sollten. Da diese Embolie sich im Zusammenhang mit Leukocytose fand, dehnte sich die Aufgabe aus auf das Verhältniss beider Processe zu einander und zum Verhalten des Knochenmarks.

Den Anlass zu diesen Versuchen gab eine Nachprüfung der Angaben von Brieger und Uhlenhuth (3) über die Wirkungen von Parenchymbreiinjectionen. Ich fand, dass nach solchen Injectionen bei Meerschweinchen und Kaninchen Riesenkernembolieen in der Lunge zu Stande kamen, auch wenn nicht, wie bei meinen früheren Versuchen, die Substanzen direct in die Blutbahn gespritzt wurden. So ergab sich der Vortheil, mit fast beliebig grossen Mengen arbeiten zu können, während bei intravenöser Einspritzung durch die infolge von Lungenarterienverstopfung eintretende Bedrohung des Lebens der Thiere die Grenzen eng gezogen waren. Bei subcutaner Application entstand leicht Hautgangrän, so dass die Injection in die Bauchhöhle als das beste Verfahren bei den Experimenten zur Anwendung kam, die dieser Arbeit zu Grunde liegen.

Als Versuchsthiere wurden Kaninchen gewählt. Die meisten erhielten Brei von fein zerriebener Lebersubstanz, mit der gleichen Menge physiologischer Kochsalzlösung versetzt, in die Bauchhöhle. Die Leber wurde frisch getödteten Kaninchen entnommen, einmal einem frisch getödteten Hunde. Einmal wurde Kaninchenniere, fünfmal Theile von parenchymatösen Strumen des Menschen verwendet; davon dreimal in Gestalt von Brei, zweimal in Form grösserer Stücke.

Diese Versuche — im Ganzen 26 — sind in der Tabelle (p. 4—7) zusammengestellt. Sie enthält nur knappe Angaben, von eingehenden Berichten über jeden einzelnen Fall wurde abgesehen, um unnöthige Wiederholungen und Längen zu vermeiden.

Ueber die Versuchsanordnung sei noch bemerkt, dass die Entnahme der Gewebsstücke, die Verreibung und die Injection unter aseptischen Cautelen geschah.

Eine diffuse Peritonitis habe ich danach nicht auftreten gesehen. Das Peritoneum war in der ersten Zeit geröthet an den Stellen, wo die durch die ganze Bauchhöhle verstreuten kleinen und grossen Breiklümpchen ihm anlagen. In den Breipartikeln findet sich bald Zellzerfall und Invasion von Leukocyten. Schon früh sind die Partikel dem Peritoneum locker adhärent, später bilden sich festere Verbindungen durch Organisation, die mit Riesenzellenbildung einhergeht.

Von den Wirkungen dieser Injectionen werden die Alterationen des Knochenmarks, die Leukocytose und die Riesenkernverschleppungen ausführlich zu besprechen sein. Hier sei erwähnt, dass die Einbringung von 3 g Parenchym in Breiform auf 500 g Körpergewicht des Versuchsthieres die Kaninchen innerhalb 24 Stunden tötete; nur Kaninchen VII (s. Tabelle) wurde nach 26 Stunden getödtet, war aber schon moribund. $2^1/_2$ g, noch besser 2 g vertragen die Thiere meist gut. Die Todesfälle bei 1 g auf 500 sind auf Pneumonieen zu beziehen, die damals auch bei unbenützten Thieren desselben Stalles häufig zum Tode führten.

Diesen Versuchen schloss sich eine kleinere Zahl von intravenösen Injectionen anderer Stoffe an: zunächst wurden chemische Leukotaktica, zimmtsaures und cantharidinsaures Natron verwendet, dann bakterienhaltige Flüssigkeiten: colihaltige Galle, Staphylokokkenaufschwemmungen. Sie hatten ganz ähnliche Folgen, wie die Parenchymbreiinjectionen; sie werden nach diesen besprochen werden.

Die Folgen der Parenchymbreiinjectionen.

I. Knochenmarkveränderungen.

a) Structur im Allgemeinen.

Schon für das blosse Auge sieht das Knochenmark der Versuchsthiere, die in den ersten Tagen starben oder in der Zeit von sechs Stunden bis drei Tage nach dem Eingriff getötet wurden, wesentlich anders aus als bei den Controllthieren. Während bei normalen Kaninchen das Knochenmark des Femurs — davon entnahm ich in der Regel zur Untersuchung — ziemlich blassroth und seine Konsistenz, wenn auch gering, immerhin so fest ist, dass man nach vorsichtiger Zersplitterung des Knochens aus der Markhöhle kleine Cylinder, oft von einigen Centimeter Länge, bequem herausheben kann, sieht das Mark bei der Mehrzahl unserer Versuchsthiere dunkelroth, oft fast schwarz aus und ist so weich, dass das Herausheben zusammenhängender Stücke meist sehr schwer, ja manchmal geradezu unmöglich ist, da das Mark zerfliesst. Dieser Unterschied ist ganz auffallend.

I Lfde. Nr. des Protok.	II Körpergewicht gr	III Gewicht der injicirten Masse	IV[1]) Verhältniss von III : II	V Zeit der Tödtung nach der Injection	VI Zeit des Todes nach der Injection	VII Aussehen des Knochenmarkes	VIII Lungenbefund, spec. betr. Riesenkerne, auf 1 qcm Schnittfläche berechnet	IX Bemerkungen
V	1850	10 gr Leber.	3 : 500		Innerhalb 12 Std.	Theils stark, theils mässig hyperämisch. Stark postmortal verändert.	46 Riesenkerne.	Starke Fäulniss.
XXIV (e)	2200	11 gr Niere.	2,5 : 500		19 Std.	Ziemlich fettreich, aber doch deutliche Hyperämie. Zahlreiche Blutungen.	Starke Hyperämie, stellenweise ausgebildete Pneumonie. 10 Riesenkerne.	Sofort p. m. secirt.
XXV (21)	2500	10 gr Leber.	2 : 500		19 Std.	Recht weich und dunkelroth. Mikroskop. s. Text.	Reichlich Riesenkerne.	Section 4 Std. p. m., $3^1/_2$ Std. nach d. Injection 22 500 Leukocyt. (geg. 10400 vorh.).
VI	1800	10 gr Leber.	3 : 500		24 Std.	Starke Hyperämie (ganz dunkelroth).	Mässige Hyperämie. 35 Riesenkerne.	Viele postmortale Veränderungen.
XXII (g)	2050	10 gr Leber.	2,5 : 500	24 Std.		Hyperämie sehr schön ausgeprägt.	Die Lungenschnitte zeigen sehr starke Hyperämie. Wenig Riesenkerne.	

II	1100	7 gr Leber.	3 : 500		24 Std.	Stark hyperämisch.	42 Riesenkerne, viele pseudoeosinophile Leukocyten.	Postmortale Veränderungen.
VII	1350	8 gr Leber.	3 : 500	26 Std. (moribund).		Starke Hyperämie. Viele excentrische Riesenzellenkerne.	Ueber 50 Riesenkerne.	
III	1700	7 gr Leber.	2 : 500		30 Std.	Recht hyperämisch.	Anschoppung in den Unterlappen. Viele Riesenkerne, auch Knochenmarksembolie.	
XX (b)	2375	10 gr Leber.	2 : 500	48 Std.		Sehr fettreich, keine Hyperämie (s. Text).	48 Riesenkerne, viele Leukocyten.	Durch Verbluten aus der Carotis getödtet.
XXVI (20)	1400	4 gr Hundeleber.	1,5 : 500		3 Tage.	Ausgesprochene Hyperämie (Mikroskop. s. Text).	Viele Riesenkerne.	
IV	2000	8 gr Leber.	2 : 500	4 Tage.		Mittlere (fleckweise) Hyperämie. Von den Riesenzellen gegen 2 % in Mitose, 20—25 % enthalten Einschlüsse.	40—60 Riesenkerne, Anschoppungsherde.	
VIII	1650	6 gr Leber.	2 : 500	18 Tage.		Hellroth, fest. Mikroskopisch, wie normales, aber relativ arm an Fett.	Keine Riesenkerne, aber viele Leukocyten in der Lunge.	

[1]) Auf 500 gr des Körpergewichts berechnet.

I Lfde. Nr. des Protok.	II Körpergewicht gr	III Gewicht der injicirten Masse	IV Verhältniss von III : II	V Zeit der Tödtung nach der Injection	VI Zeit des Todes nach der Injection	VII Aussehen des Knochenmarkes	VIII Lungenbefund, spec. betr. Riesenkerne, auf 1 qcm Schnittfläche berechnet	IX Bemerkungen
XIV	Erhielten sämmtlich 1 gr Leberbrei auf 500 gr Körpergewicht.			6 Std.		Ziemlich hyperämisch, aber fest.	Gegen 30 Riesenkerne, relativ viele in Arterien.	
XV				18 Std.		Etwas stärker hyperämisch (fleckweise), weicher, als bei XIV.	Pneumonieen.	
XVI					26 Std.	Ziemlich weich und dunkel.	Viele pneumonische Herde.	War trächtig.
XVII					66 Std.	Fest, blass.	Pneumonieen.	
XVIII				66 Std.		Fest, blass.	Makroskop. o. B., aus äusseren Gründen nicht mikroskopirt.	Ein Theil des Breies n. d. Injection unter d. Haut zurückgetreten.
XIX						Nicht verwendbar, da nach der Injection der Brei aus der Bauchhöhle unter die Haut zurückgetreten ist.		
I				3 Wochen.		Ganz normal.	Riesenkerne spärlich.	

XXI (f)	2000	10 gr Leber, nach 7 Tgn. 7,5 gr.		6 Std. nach der 2. Injection.		Zellreich, aber recht hyperämisch, wie sonst am 1. Tage nach einmaliger Injection.		Wirft 2 Tage nach der 1. Injection 3 Junge.
XXIII (h)	2050	10 gr Leber, nach 7 Tgn. wied. 10 gr.		6 Std. nach der 2. Injection.		Sehr reich an Parenchymzellen, fast gar kein **Blut und Fett** (s. Text).		
IX	1500	7,0 gr Strumabrei.	2,5 : 500		12 Std.	Schwarzroth, fast flüssig.	35 Riesenkerne.	Bei der Obduction schon starke Fäulniss.
X	1400	14 gr Strumabrei.	5 : 500		18 Std.	Enorme Hyperämie. Structur verwischt, wenig Fettzellen, überall Blut, mit den zelligen Elementen des Marks untermischt.	Sehr hyperämisch, wenig Riesenkerne gefunden.	Postmortal sehr verändert.
XI	1500	14 gr Struma, im ganzen Stück.	5 : 500		45 Std.	Deutliche Hyperämie.	Pneumonieen.	
XII	2000	10 gr Struma, im Stück.	2,5 : 500		50 Std.	Sehr hyperämisch.	Pneumonie und sehr starke Hyperämie.	
XIII	1400	3,5 gr Strumabrei.	1,25:500	6 Tage.		Fest und blass.	20 Riesenkerne.	

In der Spalte VII der Tabelle ist dieser Zustand des Markes meist als Hyperämie bezeichnet; seine verschiedenen Grade sind entweder als geringe, mässige oder starke Hyperämie notirt oder nach dem makroskopischen Aussehen — „fest, blass“ oder „ganz weich und dunkelroth“, wörtlich so, wie es sich in meinen Protokollen fand. Dass es sich dabei nicht um eine reine Hyperämie in gewöhnlichem Sinne handelt, zeigt das Mikroskop.

Aus der Tabelle ist zu ersehen, dass die stärkste Hyperämie bei den Thieren zu finden war, die am meisten Substanz eingespritzt bekommen hatten, und zwar während der 3 ersten Tage. Nachher ist sie geringer oder ganz verschwunden; bei den Thieren mit kleineren Dosen meist etwas geringer, aber immerhin deutlich genug. Eine Ausnahme (Kaninchen XX) werde ich später besprechen (p. 13, Anm.).

Schon die starke Konsistenzverminderung mag uns die Verschleppungen aus dem Mark etwas verständlicher erscheinen lassen. Weit besser aber bringt uns die mikroskopische Betrachtung vorwärts.

Bevor ich schildere, was ich dabei gefunden, muss ich eine kurze Besprechung des Markes normaler Kaninchen vorausschicken — nicht eine erschöpfende Schilderung, die finden Interessenten in den Arbeiten von ARNOLD, M. HEIDENHAIN (4) und Anderen mehr — nur das will ich zusammenfassen, was zum Verständniss des Folgenden nöthig ist.

In einem Schnitt durch Knochenmark, dessen Fett nicht durch Osmiumsäure geschwärzt ist, sehen wir zunächst eine meist grosse Zahl leerer runder Räume, wie die Maschen eines Netzes: die Fettzellen. Ihre Menge und Grösse schwankt individuell, hauptsächlich nach dem Alter des Thieres: je höher das Alter, um so mehr überwiegt das Fett. An manchen Stellen liegen die Fettkugeln dicht aneinander, nur durch ihre eigenen Wandungen voneinander getrennt, deren Querschnitte z. B. bei Triacidfärbung als feine, dunkle Linien scharf hervortreten. In dieser dünnen Wand sieht man bei geeigneter Schnittführung den Kern, auf dem Querschnitt schmal, mondsichelförmig, von der Fläche gesehen scheibenförmig und blass.

Meistens sind die Fettzellen voneinander getrennt durch verschieden dicke Septen, die das Netzwerk zwischen den Maschen bilden. In diesem Netzwerk verlaufen die Gefässe: wenige Arterien, diesen anliegend ganz dünnwandige venöse Bluträume, verhältnissmässig nicht sehr viele Capillaren; doch sieht man Capillaren mit einschichtiger endothelialer Wandung immerhin nicht selten (Taf. I Fig. 1, Fig. 5).

Der Hauptsache nach werden aber die Septen ausgefüllt durch die dicht aneinander liegenden eigentlichen Parenchymzellen des Markes: die Riesenzellen, die verschiedenen Arten von Leukocyten, deren Vorstufen, Zellen mit runden und hufeisenförmigen Kernen, und die kernhaltigen rothen Blutkörperchen, meist „Normoblasten“. Wenn diese Elemente auch vielfach bunt durcheinander liegen, so finden wir doch an manchen Stellen die Normoblasten gehäuft; zwischen und neben ihnen treffen wir kernlose rothe Blutkörperchen in wechselnder Menge: solche Stellen sind Brutstätten der Erythrocyten.

Andere Septen werden vorwiegend aus Leukocyten, oft von ein und

derselben Art, gebildet. So sieht man breite Züge von polymorphkernigen Zellen oft weithin sich erstrecken, meist freilich untermischt mit einzelnen Erythrocyten und lymphocytenartigen Zellen. Nicht selten ist ein solcher Zug mitten unterbrochen durch eine kurze Blutsäule, die denselben Durchmesser erreichen kann, wie der Leukocytencylinder; ihre Länge mag das 1—3 fache des Durchmessers betragen. Sie besteht aus reinem Blut, lauter rothen Blutkörperchen, zwischen denen nur ab und zu ein weisses schwimmt. Normoblasten sind nicht dabei, also eine Brutstätte haben wir hier nicht vor uns; von einer Gefässwand sehen wir auch meist nichts, also ist es auch keine Capillare. Wir müssen uns begnügen, diese Stellen als — wandungslose — Bluträume zu bezeichnen. Auf ihre Bedeutung komme ich unten zurück. Sie sind an jedem grösseren Knochenmarkschnitt zu finden — bei normalen Thieren freilich in bescheidener Anzahl und von geringer Länge; wie denn überhaupt im normalen Mark die kernlosen Erythrocyten zurücktreten gegenüber den Leukocyten und den Normoblasten (Taf. I. Fig. 1).

Ganz anders ist das Bild bei unseren Versuchsthieren (Tafel I, Fig. 2 und 3). In dem stark hyperämischen Mark hat das Blut fast das Uebergewicht, man würde oft mehr rothe als weisse Blutkörperchen zählen. Wo liegen nun alle die hinzugekommenen Erythrocyten? Nicht in den umwandeten Gefässen — diese zeigen ungefähr denselben Blutgehalt, wie in der Norm, sind natürlich auch nicht vermehrt. Auch nicht in den Brutstätten. Dagegen sind die „wandungslosen“ Bluträume oft ausserordentlich zahlreich und viel länger, als bei den Controllthieren. Sie fallen so sehr in die Augen, dass sich uns die Frage aufdrängt: wie hat so viel Blut Platz gefunden in einem Organ, das in einer festen Knochenkapsel liegt, also gar nicht ausdehnungsfähig ist? Es ist nicht anders möglich, als dass ein Theil des früheren Inhalts hat weichen müssen, um ihm Platz zu machen. An wessen Stelle liegt aber das Blut? Und wie ist diese Veränderung zu Stande gekommen?

Darüber giebt uns Aufschluss ein Vergleich der Bilder vom Knochenmark innerhalb der ersten 24 Stunden mit denen vom 3. Tage nach der Einspritzung und mit denen von normalem Mark. Als Paradigmata mögen uns Kaninchen XXV und XXVI dienen, von denen ich auf Tafel I Abbildungen (2 und 3) gebe. Figur 1 zeigt eine Stelle aus normalem Mark, Figur 4 stammt von Kaninchen XXIII (8 Tage nach der Injection). Diese Figuren stellen nicht etwa künstlich herausgesuchte Stellen dar, die einen anderen Charakter tragen, als der Rest des Markes: der ganze Markcylinder zeigt, mit graduellen Verschiedenheiten an den einzelnen Stellen natürlich, im Wesentlichen durchweg dasselbe Bild. Und auch bei den anderen Thieren mit stark hyperämischem Mark finden wir dieselben Verhältnisse, so dass die folgende Schilderung für meine Versuchsthiere allgemeine Geltung hat.

Vergleichen wir zunächst Figur 3 (nach 3 Tagen) mit Figur 1 (normales Mark). Die grossen Bluträume von 3 fehlen bei 1; was liegt hier an ihrer Stelle? Leukocytenmassen, die in Zügen von annähernd

derselben Form und Grösse, wie dort die Bluträume, die Septen zwischen den Fettzellen anfüllen; dazwischen hier und da rothe Blutkörperchen.

Zwischen beiden Bildern hält die Mitte das Mark, aus dem Figur 2 stammt (19 Stunden nach der Einspritzung). Hier sind zwischen den Fettzellen und den anderen Elementen strangförmige Bildungen zu sehen, kenntlich durch die vielen rothen Blutkörperchen, die sie enthalten. Daneben aber enthalten sie zahlreiche (pseudoeosinophile) Leukocyten, die zum Theil einzeln zwischen den Erythrocyten schwimmen, zum Theil aber aneinander gelagert sind und stellenweise den Raum ganz ausfüllen, so dass sie die Blutsäule unterbrechen. An den Enden (oft auch an den Längsseiten) gehen diese Bluträume meist fast unmerklich über in die Leukocytenlager des Parenchyms, es besteht keine scharfe Grenze: die rothen Blutkörperchen dringen zwischen die Leukocyten ein, sie berühren sie direct; oder umgekehrt, die Leukocyten buchten sich vor in die Bluträume, einzelne schwimmen darin, nahe dem Ufer, von dem sie sich losgelöst zu haben scheinen.

Trotzdem erscheinen die Bluträume bei genauem Zusehen nicht ganz wandungslos. An den Enden freilich und an einem grossen Theil der Längsseiten, vielleicht dem grösseren, trifft die Schilderung von allmählichem, unscharfem Uebergang bei den während der ersten Periode secirten Versuchsthieren zu, die Grenze zwischen Bluträumen und Parenchym verläuft hier nicht in regelmässigen Linien, sondern wird willkürlich bestimmt von den bald hier, bald dort sich vorbuchtenden Parenchymelementen. An anderen Stellen aber verläuft sie in relativ geraden Linien, wie es die Intima einer Capillare thun würde. Das ist zunächst an den Fettzellen der Fall, doch sieht man hier meist keine andere Scheidewand, als die oben schon beschriebene dünne Wandung, die die Fettzelle ja auf allen Seiten, auch wo sie anderen Fettzellen direct anliegt, stets umgiebt (vgl. auch Tafel I Figur 5). Aber auch gegen Parenchymzellenlagen finden sich solche scharfen Grenzen gar nicht selten, und hier erkennen wir auch wirkliche Grenzlinien, die mit den Oberflächen der umliegenden Zellen nicht identisch sind; und in diesen Linien — richtiger Membranen — liegen ab und zu, meist in beträchtlichen Abständen, schmale, längliche Kerne, die durchaus an Endothelkerne erinnern.[1]) Immerhin ist auch hier der Unterschied gegenüber richtigen Capillaren noch deutlich genug (cf. Tafel I Figur 5), die Räume sind viel weiter, als diese, die Wandungen feiner, die Endothelzellen weit spärlicher; doch erhalten wir den Eindruck, dass die wandungslosen Räume allmählich eine Wandung gewinnen und auf der einen Seite in richtige arterielle Capillaren, auf der anderen Seite in die venösen Blutsinus übergehen. Ich glaube, derartige Uebergänge

---

[1]) Fig. 2 ist so gewählt, dass relativ viele Grenzmembranen zu sehen sind.

mehrfach deutlich gesehen zu haben — es ist das ja auch nichts Wunderbares. Nur werden wir uns fragen, wo denn diese feinen Membranen mit den ab und zu eingestreuten Zellen zu finden sind im normalen Mark, wo unsere Bluträume, zum allergrössten Theil wenigstens, ja doch als solche nicht existiren. Nun, die Räume selbst sind hier auch vorhanden, nur dass sie meist nicht mit Blut gefüllt sind, sondern mit Leukocyten; und jene Endothelzellen sind, meine ich, nichts anderes, als ein Theil der schmalen „Bindegewebszellen", die als regelmässige, wenn auch spärliche Bestandtheile des Knochenmarks verschiedentlich beschrieben sind.

In Figur 3 sind die Grenzen der Bluträume meist ziemlich scharf, sie sind weniger durch die anliegenden Zellen eingebuchtet, obgleich hier die Grenzmembran meist fehlt. Das scheint mit daran zu liegen, dass das angrenzende Gewebe und überhaupt das ganze Knochenmark ärmer ist an Leukocyten, als in der Norm — ein Befund, den ich 2 bis 3 Tage nach Injection höherer Dosen mehrfach erheben konnte.

Die Bluträume selbst enthalten am dritten Tage nicht viel mehr Leukocyten, als das Blut im Körperkreislauf — weniger meist, als die Lungengefässe. Das sieht man auch schon am 2. Tage: in dem Blutraum in Figur 5 Tafel I (26 Stunden nach der Einspritzung) findet sich kein einziger Leukocyt.

Wie kommt nun diese Hyperämie zu Stande? Ist sie überhaupt dasselbe wie die Hyperämieen anderer Organe? Sicherlich nicht, denn hier handelt es sich nur um eine stärkere Füllung von Gefässen, die vorher Blut führten, dort um Ansammlung von Blut an Stellen, wo zuvor Parenchymzellen lagen; und doch sind es auch keine Blutungen im Knochenmark: bei Blutungen ergiesst sich das Blut regellos zwischen die Parenchymzellen (Fig. 5) — auch das beobachten wir im Marke unserer Versuchsthiere gar nicht selten — bei unserem Process aber kommt es in Räume, die in gewissem Sinne vorgebildet gewesen sein müssen.

Beruht unsere Hyperämie, wie die anderer Organe, auf gestörtem Abfluss oder auf vermehrter Zufuhr? Eine Stauungshyperämie können wir nicht wohl annehmen, wären die Knochenmarkvenen verlegt, wie sollten dann die Leukocyten und die Riesenkerne hinauskommen! Eine arterielle Hyperämie können wir nicht nachweisen, die Weite der zuführenden Gefässe entzieht sich unserer Beurtheilung. Doch können wir eine Vermehrung der arteriellen Zufuhr gewiss auch nicht von der Hand weisen.

Wie dem auch sei, jedenfalls müssen wir für die Beurtheilung unserer Befunde einen Factor heranziehen, über den wir sicher genug unterrichtet sind, um ihn verwerthen zu können. Das ist die Fähigkeit der Leukocyten, auf chemische Reize zu reagiren. Wird doch auf diese Fähigkeit von den meisten Autoren die Entstehung der Leuko-

cytose zurückgeführt; man sagt eben, die Leukocyten „wandern aus dem Marke — bezw. aus den blutbildenden Organen — aus“, wenn positiv chemotaktisch wirksame Stoffe im Blute kreisen. Wie es bei dieser Mobilmachung der Wanderzellen, unserer „Schutztruppe“ gegen Bacterien und andere Feinde, in ihrem Lagerplatz, dem Knochenmark aussieht, darüber verlautete dabei zunächst nicht viel. Ich will nun versuchen, zu schildern, wie ich mir das Zustandekommen all' der in Rede stehenden Processe und Bilder durch die Locomotion der Leukocyten erkläre; wobei ich natürlich nicht verkenne, dass es sich um eine Hypothese handelt.

Wir nehmen dabei, gestützt auf die Litteratur und auf eigene Beobachtungen, als sicher an, dass die arteriellen und die venösen Gefässe des Marks nicht direct durch ein geschlossenes Capillarnetz mit einander communiciren. Freilich gehen die kleinen Arterien zunächst in echte Capillaren über; diese hören aber nach kurzem Verlaufe auf, als solche zu existiren. Ihre Wandung wird zu einer dünnen Membran, die nur ab und zu noch einen Kern aufweist und sich dann ganz verliert. Gleichzeitig erweitert sich das Lumen der Capillare auf das Mehrfache, und der bisher enge, aber einheitliche Blutstrom gelangt in ein Bett, das zwar breit, aber durch zahlreiche zellige Elemente, Leukocyten und andere, zum grossen Theil ausgefüllt ist. Diese Zellen lassen sich nicht einfach vom Blute wegschwemmen, sei es, dass sie, wenn auch locker, mit einander zusammenhängen, sei es, dass ihre gegenseitigen Lagerungsverhältnisse ihnen eine Stütze geben; doch lassen sie viele feine Räume zwischen sich frei, durch die nun die Blutflüssigkeit wie durch ein engmaschiges Filter langsam weiterfliesst — ab und zu gleiten auch rothe Blutkörperchen mit durch, wir finden sie vereinzelt ja überall im Mark. Dann kommt hin und wieder eine Stelle, wo wenig oder gar keine Parenchymzellen liegen, hier sammeln sich die kleinen Rinnsale — das Mikroskop zeigt einen wandungslosen Blutraum. Und weiterhin findet sich um solche undifferenzirten Räume wieder eine feine Membran, in der mehr und mehr Endothelzellen sichtbar werden — es bildet sich die weite venöse Capillare, und sie führt das Blut den grösseren Sinus und Venen des Knochenmarkes zu.

In diesen feinsten Rinnsalen, dem Mikroskopiker nur hier und da markirt durch die Erythrocyten, deren manchmal 4, 5, 6 in einer Reihe liegen, bespült der Blutstrom die Elemente des Markes und nimmt auf, was von ihnen reif ist für den Kreislauf: die rothen Scheiben, die den Kern verloren haben, und die mobilen Leukocyten, die Wanderzellen, die, vielleicht durch Eigenbewegungen, hier ja auch in der Norm dem Blute sich beigesellen — in der Regel freilich in geringer Zahl.

Anders wird es, wenn chemotaktisch wirksame Stoffe im Körper kreisen und dem Knochenmark zugeführt werden: die Leukocyten gerathen in amöboide Bewegungen, sie lösen sich von der Umgebung los,

einer nach dem andern gleitet weg in den Blutstrom hinein und mit ihm weiter in den Kreislauf. Der Platz, den die Wanderzellen verlassen, wird frei für's Blut, je mehr Zellen auswandern, desto breiter werden die Rinnsale; so bespült das Blut wieder neue Zellen, auch diesen bietet sich Gelegenheit, wegzuschwimmen — die sessilen Zellen bleiben am Ort, die Wanderzellen mischen sich dem Blute bei.

So bildet sich zunächst ein Zustand aus, der charakterisirt ist durch eine mässige Leukocytose im Blute und eine mässige Hyperämie im Marke. So mag er bestehen bei den physiologischen Leukocytosen, bei leichten Fieberbewegungen und anderen geringfügigen Reizwirkungen — hört der Reiz auf, so geht er leicht und ohne Störung zurück, indem durch vermehrte Theilung der Parenchymzellen junge Leukocyten den Platz des Blutes wieder einnehmen.

Nicht so bei starken und länger wirkenden Reizen. Hier geräth rasch eine grosse Zahl von Zellen in lebhafte Bewegung, der ohnehin schon lose Zusammenhang auch der dazwischen liegenden sesshaften Elemente wird gelockert. Rasch werden Bahnen frei für das Blut, das bald ein breiteres Bett findet, wo sonst ein schmales Rinnsal war. Die Strombetten verbinden sich mit einander, die dazwischen liegenden Zellcomplexe hängen nur noch locker durch Brücken mit der Umgebung zusammen, von denen eine nach der anderen nachgiebt, bis schliesslich so ein Complex ganz frei im Blute schwimmt. Solche cylindrischen Leukocytenhaufen, rings von Blut umgeben (soweit man das in einem Schnitt beurtheilen kann), trifft man nicht selten. Ehe noch die einzelnen Bestandtheile Zeit fanden, sich von einander zu trennen, führt der Strom das Ganze den Venen zu, durch diese in das rechte Herz, in die Lungenarterie, und — wir finden den Embolus in einem Ast dieser Arterie.

Aber nicht Leukocyten allein werden losgelöst. Den kernhaltigen rothen Blutkörperchen geht es nicht anders. Und auch die Riesenkerne, die sonst von Leukocyten umgeben ruhig dalagen, werden vom Strome erreicht. Erst auf einer Seite weichen die stützenden Zellen: der Riesenkern ragt zur Hälfte in den Blutraum — ein alltägliches Bild in meinen Präparaten. Immer weiter umspült ihn das Blut und endlich liegt er frei darin; auch das sehen wir oft genug. Dann wird er im venösen Blutstrom fortgeführt und gelangt in die Lungen, in deren Capillaren er den Riesenkernembolus bildet.

Damit sind im Wesentlichen die Veränderungen des Markes gekennzeichnet, die während der ersten Tage des Versuches sich ausbilden und in engem Zusammenhang stehen mit der Entstehung der Leukocytose und der Riesenkernembolie. Sie sind bei fast allen [1]) Versuchsthieren

---

[1]) Eine scheinbare Ausnahme bildet Kan. XX (s. Tabelle). Hier wurde in dem Mark (Diaphysenmark des Femur) keine deutliche Hyperämie ge-

ausgeprägt, um so stärker, je grössere Mengen Parenchymbrei verwendet wurden.

In der zweiten Hälfte der ersten Woche nun ändert sich das Bild völlig. Vom dritten zum vierten Tag geht die Hyperämie zurück, um in den nächsten Tagen ganz zu verschwinden. Nur die Blutungen bleiben längere Zeit bestehen.

Auf Seite 15 ist erwähnt, dass am 2. und 3. Tage das Mark arm an Leukocyten ist. Auch die Normoblasten sind um diese Zeit spärlicher, kurz, es besteht ein Schwund specifischer Elemente, an dem sich sogar die Fettzellen betheiligen; wenigstens können sie schon am 3. Tage kleiner sein als gewöhnlich; sie sind nicht mehr kugelrund, d. h. nicht mehr prall gefüllt (Fig. 3, Tafel I), und das Mark der Thiere, die nach ungefähr 8 Tagen untersucht wurden, enthält viel weniger Fett, als bei den früher getödteten und den Controllthieren. Bei Kaninchen XXIII z. B. sind die Fettzellen ganz spärlich.

Vermindern sich aber die Parenchymsubstanz und das Fett und verschwindet nun noch das Blut, so muss eine neue Substanz auftreten, wenn nicht ein Vacuum entstehen soll. Sie findet sich in Form feinkörniger Massen, die unregelmässig vertheilt sind, die Räume zwischen den Zellen einnehmen, zum Theil in den bisherigen Bluträumen liegen; zuweilen nehmen sie einen breiten Raum ein. Die Körnelung ist meines Erachtens Artefact, Ausdruck einer Gerinnung eiweisshaltiger Flüssigkeit durch die Fixirungsflüssigkeit. Es bestünde demnach um diese Zeit eine Art Oedem des Markes.

Dieser Zustand dauert nicht lange. Es beginnt alsbald eine Regeneration durch Vermehrung der parenchymatösen Elemente: der Leukocyten und ihrer Vorstufen, der Normoblasten, der Riesenzellen.

Schon am 4. Tage nach der Injection finden wir auffallend viele Mitosen an den leukocytären Elementen, entschieden mehr, als in der Norm, ja, wohl mehr als in den Zellen rasch wachsender Tumoren. Auf 1000 Riesenzellen kamen 18 Mitosen, d. i. ebenfalls weit mehr, als in der Norm; ja, es kommen Bilder vor, die auf eine Art überstürzter Proliferation zu deuten scheinen: Fig. 12, Tafel II zeigt zwei Riesenzellen, deren Protoplasma in der Mitte noch breit zusammenhängt; und schon befindet sich der eine Kern wieder in Mitose.

Diese regenerativen Processe sind so lebhaft, dass sie in wenigen Tagen über das Ziel hinausschiessen. Es resultirt ein Mark, das, arm an Fettzellen und Blut, fast ganz aus Parenchymzellen besteht. Am

funden. Das erklärt sich aber leicht daraus, dass ein fast reines Fettmark vorlag. Das Thier (fast 5 Pfd. schwer) war offenbar zu alt, sodass das Diaphysenmark nicht mehr die Voraussetzung für das Zustandekommen der Hyperämie bot: es fehlten die Leukocytenmassen, durch deren Auswanderung für das Blut Raum geschaffen wird. So ist diese Ausnahme nicht geeignet, die Regel zu erschüttern.

schönsten ist das ausgeprägt bei Kaninchen XXIII (s. Fig. 4 [1]), Tafel I). Die sehr zahlreichen Riesenzellen liegen meist in Gruppen von 6 bis 10 und mehr bei einander; häufig sind dicht neben einander liegende Schwesterzellen, deren eine das Spiegelbild der anderen ist. Im übrigen besteht der Markcylinder hauptsächlich aus den verschiedenen Arten der leukocytären Elemente, d. h. rundkerniger Zellen, solcher mit hufeisenförmigen und solcher mit polymorphen Kernen, und aus Erythroblasten.

In der 2. und 3. Woche nach der Einspritzung nimmt dann der Fettgehalt allmählich wieder zu, man erkennt wieder den netzartigen Bau des Marks. Doch scheinen mir noch nach 3 Wochen die von den Parenchymzellen gebildeten Septen zwischen den Fettzellen auffallend stark zu sein; die völlige Rückbildung zum status quo ante fällt wohl noch etwas später.

Um das Bild der Knochenmarkveränderungen zu vervollständigen, müssen wir uns noch näher mit den Riesenzellen befassen, die schon in den ersten Tagen unserer Versuche allerlei Besonderheiten zeigen.

b) Die Riesenzellen.

Ihre normalen Verhältnisse sind von Denys, Demarbaix, Stroebe, M. Heidenhain u. a. ausführlich beschrieben worden, so dass ich hier nur insoweit darauf eingehe, als sich aus dem eigenartigen Bau dieser Zellen die Characteristica ergeben für ihre Degenerationsproducte, die Riesenkerne. Durch ihre Entstehung ist die Gestalt dieser Gebilde so gut gekennzeichnet, dass man sie stets von anderen Zellen und Zerfallsproducten unterscheiden kann, wo immer im Körper man sie findet.

Die Knochenmarkriesenzellen sind von den anderen Arten von Riesenzellen dadurch unterschieden, dass sie nicht viele einzelne, getrennte Kerne besitzen, sondern nur einen grossen, vielgestaltigen Kern. Dadurch sind sie auch grundverschieden von den Osteoklasten, mit denen sie früher wohl gelegentlich identificirt wurden.

Sie finden sich im Knochenmark nicht zu alter Kaninchen überall, auch in den langen Röhrenknochen, die ja bei diesen Thieren kein Fettmark, wie beim erwachsenen Menschen, sondern noch zellreiches Mark enthalten. Sie haben meist runde Form. Das Protoplasma, dessen feinere Structur hier nicht interessirt, umschliesst einen grossen Kern von verschiedener Gestalt.

Am einfachsten sieht er in den kleineren Riesenzellen aus, die als Jugendformen in der Entwicklung der Riesenzellen aus Leukocyten betrachtet werden. Er hat hier annähernd die Form einer compacten Kugel, deren Oberfläche mannigfach bucklig vorgewölbt ist. In den grösseren Riesenzellen hat er eine andere Form, in die er übergeht, nachdem er eine Reihe von Mitosen durchgemacht hat (Näheres bei M. Heidenhain (4)). Er gewinnt

[1]) Die in der Zeichnung sichtbaren Spalträume zwischen den Parenchymzellen sind Schrumpfungsartefacte.

bei der Rückbildung einer Mitose (die hier nicht immer zur Theilung führt) ein Lumen in seinem Innern, in dem ein Theil des Zellprotoplasmas liegen bleibt; er hat jetzt also die Form einer dickwandigen Hohlkugel, die im Innern eine Kugel von Zellprotoplasma umschliesst. Aussen ist er wieder von einer hohlkugelförmigen Schicht, dem Rest des Zellleibes eingeschlossen. Diese Hohlkugelform wird complicirt einmal dadurch, dass der Kern nach aussen und nach innen unregelmässige, buckelförmige Vorwölbungen in das Protoplasma bildet, und zweitens dadurch, dass inneres und äusseres Protoplasma miteinander communiciren durch eine oft grosse Zahl von Kanälen, die den Kern perforiren. Sieht man nun einen Kern auf dem Querschnitt (Taf. I Fig. 6), so bildet er einen ziemlich dicken Ring, der an mehreren Stellen durchbrochen ist. Man hat also den Eindruck, als ob nicht ein einziger grosser, sondern eine Anzahl kleiner Kerne vorhanden wären. Der wahre Sachverhalt wird aber bei nicht gar zu dünnen Schnitten klar, so bald man — bei starker Vergrösserung — die Mikrometerschraube bewegt. Da fliessen stets die scheinbar getrennten Kerntheile wieder zusammen, während an anderen Stellen der Kernring von Neuem auseinanderweicht, um sich in einer anderen Ebene abermals zu schliessen. Eigenartige Bilder entstehen durch Tangentialschnitte; doch kann ich bezüglich dieser und anderer Einzelheiten auf M. HEIDENHAIN's ausführliche Darstellung verweisen.

Die Kerne der normalen Riesenzellen sind stets succulent, die äusseren Conturen überall abgerundet, die Vorwölbungen anscheinend prall gefüllt. Mit Kernfarbstoffen tingirt sich das Ganze meist relativ schwach, Nucleoli und ein feines Chromatinnetz, das mit der Kernwand in Verbindung steht, heben sich von dem blassen Grunde durch ihre dunkle Färbung kräftig ab.

Aus diesen Riesenzellen gehen nun durch offenbar degenerative Vorgänge Gebilde hervor, die auf den ersten Blick mit Riesenzellen wenig Aehnlichkeit haben. Diese Vorgänge scheinen sich, wenngleich in geringem Grade, beständig im Knochenmark auch ganz normaler Thiere abzuspielen; ihre Endproducte finden wir wenigstens immer in grosser Zahl, oft $^1/_4$ bis $^1/_3$ so häufig, wie die eigentlichen Riesenzellen. Uebergangsformen glaube ich bei meinen Versuchsthieren öfter gefunden zu haben, als sonst; doch kann man sie auch bei normalen Thieren sehen. Dahin rechne ich Riesenzellen, deren Kern mehr oder weniger excentrisch liegt, einen geringeren Raum einnimmt, im Ganzen geschrumpft ist (s. Taf. I Fig. 7): auch der innere Raum für den kleineren Theil des Zellprotoplasmas ist reducirt, die perforirenden Kanäle eng. Der Kern ist viel stärker gefärbt, als die der übrigen Riesenzellen; am prägnantesten tritt das bei Eisenhämatoxylin-, nächstdem bei Thioninfärbung (mit Eosin differenzirt) hervor. Statt des feinen Chromatinnetzes sieht man derbere, gewundene Linien, statt der Kernkörper grössere, dunkle Kugeln, die Kernwand ist hyperchromatisch. Vielfach erscheint auch die Grundsubstanz gefärbt und die Grenzen zwischen Chromatin und Grundsubstanz unscharf. Oft finden wir solche dunkle Kerne ganz an der Peripherie der Zellen, ja, nicht selten liegt so ein Gebilde neben dem protoplasmatischen Rest der Zelle (Taf. II Fig. 8). Damit wäre der Uebergang gegeben zu den Kernen, die fast oder ganz ohne Protoplasma zwischen den übrigen Elementen des Markes gelegen sind.

Diese letzteren bezeichnen wir als Riesenkerne (Tafel II Fig. 9), sie unterscheiden sich, wie man sieht, sehr wesentlich von den zuerst beschriebenen Riesenzellkernen. Sie gehen aus diesen hervor durch Processe, die sich in folgende Worte zusammenfassen lassen: Schwund

des Protoplasmas aussen und im Inneren und in den perforirenden Kanälen; Hyperchromatose; Chromatolyse.

Dieselbe Degeneration kann der Kern durchmachen, ohne stark excentrisch zu werden (Taf. II, Fig. 10); das Protoplasma schwindet dabei allmählich, während es bei dem eben geschilderten Auswandern des Kernes als kernloser Protoplasmahaufen liegen bleibt. Das letztere ist bei normalen Thieren entschieden seltener, als bei manchen meiner Versuchsthiere.

Diese Entstehung giebt den Riesenkernen, wie gesagt, ein ganz charakteristisches Gepräge. Es kommt dabei an den Stellen, wo durch den Schwund des Protoplasmas aus dem Inneren und aus den perforirenden Kanälen, zwei Flächen der hyperchromatischen Kernwand sich an einander legen, zur Bildung gewundener, doppelter Linien, die an der Peripherie deltaförmig auseinanderweichen, im Inneren oft miteinander communiciren. Das Ganze fällt durch sehr starke Färbung auf, doch heben sich von der gefärbten Grundsubstanz durch noch stärkere Tinction die gewundenen Linien und grosse rundliche Gebilde deutlich ab, die zum Theil mit diesen Linien in Zusammenhang stehen. Aehnliche Elemente sehen wir sonst nirgends im Körper entstehen.

Die Riesenkerne können anscheinend längere Zeit unverändert liegen bleiben; schliesslich werden sie zu grossen, runden, homogenen Chromatinkugeln, die unter Bildung kleinerer Kugeln — oder Tropfen — allmählich zerfallen.

Bei der Untersuchung der Riesenzellen im Mark meiner Versuchsthiere wurde zunächst geachtet auf den Gehalt an — protoplasmalosen — Riesenkernen im Verhältniss zur Zahl der protoplasmahaltigen Riesenzellen. Es fanden sich dabei wesentliche Differenzen: bei den Kaninchen II, III, IV (20 Stunden, 30 Stunden, 4 Tage p. o.) 8%, 5%, 8% Riesenkerne, bei Kaninchen I (3 Wochen) dagegen 29% und bei einem ganz normalen 10%. Diese Zahlen standen ganz im Einklang damit, dass schon am ersten Tage des Versuches viele Tausende von Riesenkernen sich in der Lunge finden, und dass sich an den zurückbleibenden Riesenzellen vielfach Degenerationserscheinungen zeigen, die das spätere Wiederanwachsen der Riesenkernzahl verständlich machen. Aber dann fand ich: Kaninchen VII (nach 26 Stunden getödtet, ebenso starke Hyperämie des Markes, wie bei II und III) 20% Riesenkerne, Kaninchen VIII (nach 18 Tagen) 25% und ein ganz normales 33%.

Fordern diese Erfahrungen zur Vorsicht auf, so kann als Gesammtergebniss vieler Zählungen doch gesagt werden, dass der Procentsatz der Riesenkerne in den ersten Tagen nach der Einspritzung geringer zu sein pflegt, als in der Norm, und später wieder steigt.

Bei der Betrachtung der protoplasmahaltigen Riesenzellen fiel am

meisten auf, dass bei den nach Leberbreiinjectionen gestorbenen Thieren besonders die Kerne wesentlich anders waren, als die normaler Riesenzellen. Diese haben meist einen blassen, succulenten Kern, in dem die chromatischen Theile distinct gefärbt sind, die perforirenden Kanäle sind relativ eng. Bei jenen ist der Kern im ganzen kleiner, auch die einzelnen Theile des Kernes sind kleiner, dünner; die Färbung ist viel intensiver und diffus, Kernkörperchen und Chromatingerüst sind nicht zu sehen: der Kern ist chromatolytisch; die perforirenden Kanäle sind weiter, die Balken zwischen den Kanälen dünn, die Kernsubstanz ist an den Knotenpunkten der Balken angehäuft. Die Balken können so dünn werden, dass nur feine Fäden übrig bleiben. Reissen diese, so kommt es zum Auftreten von isolirten Kernen, oder vielmehr von kugeligen Resten der Kernsubstanz.

Diese Kernformen sind meines Wissens zuerst von ARNOLD (5), (6) beschrieben worden. Er sah sie u. A. aus gewöhnlichen Kernen sich entwickeln, wenn er die frisch entnommenen durch Schütteln in Methylgrün-Kochsalzlösung isolirten Riesenzellen unter dem Mikroskop einige Zeit beobachtete. Er fasste den Process als Proliferation auf, als Bildung von Tochterkernen, aus denen Leukocytenkerne werden könnten (endogene Zellbildung, indirecte Fragmentirung).

Da solche Kerne bei den frisch p. m. secirten Versuchsthieren fehlten, machte ich folgenden Versuch: von einem normalen und einem Versuchsthier wurde direct post mortem Mark entnommen und in Formalin fixirt, die Cadaver kühl aufbewahrt; nach 4 und nach 24 Stunden wurde wieder Mark entnommen und ebenso fixirt. Das Resultat war deutlich: in den ersten Präparaten überhaupt keine chromatolytischen Kerne; in den zweiten mehr, als normale; und in den dritten (nach 24 Stunden) beherrschten sie ganz das Feld, zum Theil waren sie völlig in einzelne kugel- und eiförmige, stark diffus gefärbte Gebilde zerfallen. Diese an sich schon unzweideutigen Befunde liessen sich an allen meinen Versuchsthieren bestätigen, so dass das Aussehen der Riesenzellen die sichere Diagnose ermöglichte, ob das Thier direct post mortem oder längere Zeit danach secirt worden war. Die chromatolytischen Riesenzellkerne entstehen also durch postmortale Veränderungen; bei frisch fixirtem Material habe ich sie meines Wissens nur in zwei Exemplaren gesehen.

Später las ich, dass DEMARBAIX (7) auf demselben Wege dasselbe gefunden hat. Auch HEIDENHAIN und FOÀ bezeichnen ARNOLD's Auffassung als veraltet. Da diese aber noch von STROEBE (8) gegen DEMARBAIX vertheidigt wurde und noch von manchen Collegen für richtig gehalten wird[1]), hielt ich es für angezeigt, auch meine Beobachtungen noch mitzutheilen (cf. p. 34 u. 35).

---

[1]) Es ist ja a priori auch schwer verständlich, dass ein so sicherer Be-

Dass Arnold die Production von Leukocyten in Riesenzellen angenommen hat, ist weniger wunderbar, als es scheint; denn er hat bei seinem Material thatsächlich sehr viele wirkliche Leukocyten in den Riesenzellen gefunden. Das ist auffallend, da bei normalen Thieren auf zehn Riesenzellen kaum eine leukocytenhaltige zu kommen pflegt und Zellen mit mehreren bis vielen Leukocyten, wie er sie abbildet, normalerweise recht selten sind. Arnold hat, ohne es zu beabsichtigen, sich künstlich ein Mark bereitet, das solche Einschlüsse in abnormer Menge enthält. Er hat die Thiere in den Zustand chronischer Anämie versetzt. Er sagt: „das Fett ist dann vermindert oder geschwunden und durch Markzellen ersetzt. Zerzupft man das Mark solcher Thiere unter Zusatz von Serum, so wird man zahlreiche indirecte Kerntheilungsfiguren finden.“ Das ist dasselbe, was ich oben etwas ausführlicher von den Veränderungen des Markes meiner Versuchsthiere in der zweiten Hälfte der ersten Woche geschrieben habe. Und auch bei meinen Thieren konnte ich eine oft starke Zunahme der in Riesenzellen eingeschlossenen Leukocyten beobachten, über die ich jetzt berichten will. Dabei weise ich auf Foà's Mittheilung hin (s. u. p. 34 u. ff.), der bei seinen Kaninchen dasselbe gesehen hat, u. A. bei der durch wiederholten Aderlass erzeugten Kräfteabnahme.

Um ein brauchbares Vergleichsmaterial zu bekommen, habe ich bei einer Reihe von gesunden Controlthieren die leukocytenhaltigen Riesenzellen gezählt und durchschnittlich 4 bis 5 auf Hundert gefunden. Selten war mehr als ein Leukocyt in einer Riesenzelle. Es handelt sich seltener um Lymphocyten, meistens um polynucleäre Leukocyten, die meistens in einer deutlichen Vacuole liegen (leerer Hof um den Leukocyt, zum Theil wohl Schrumpfungsartefact). Daneben kommen noch andere Gebilde in dem Protoplasma der Riesenzellen vor. Rothe Blutkörperchen zählte ich etwa ein Zehntel so viel, wie weisse. Kernhaltige Erythrocyten (Normoblasten) und freie Normoblastenkerne — kenntlich durch die radiäre Structur der chromatischen Substanz — waren bei normalen Kaninchen noch seltener; bei den Versuchsthieren beiläufig nicht besonders selten. Ausserdem fanden sich hier und da rundliche Gebilde von wechselnder Grösse, meistens etwa so gross, wie Lymphocyten; sie färben sich mit Kernfarbstoffen, aber nicht so intensiv, wie etwa die Lymphocytenkerne, von denen sie sich auch durch andere Vertheilung der chromatischen

---

obachter postmortale Veränderungen für progressive gehalten haben soll, und noch dazu ein Autor, der an der Verbreitung der Kenntniss von den indirecten Zelltheilungen so lebhaft mitgearbeitet hat. Es wird erklärt durch die Schnelligkeit, mit der diese Veränderungen eintreten; ihr waren die damaligen Fixationsmethoden offenbar nicht gewachsen (z. B. Einlegen eines 2—3 cm langen Markcylinders im Knochen in starken Spiritus), ebensowenig wie die Untersuchung von Schüttelpräparaten in Methylgrünkochsalzlösung eine Gewähr gegen solche Irrthümer bieten kann.

Substanz leicht unterscheiden lassen; sie liegen nicht in Vacuolen und haben kein eigenes Protoplasma. Ich schliesse mich HEIDENHAIN an, der sie als Stückchen des Kernes der Riesenzelle auffasst, die durch Versprengung einzelner Mikrosomen bei der Mitose vom Hauptkern losgelöst wurden. Sie stehen in keinem Zusammenhang mit den in Rede stehenden Processen.

Bei meinen Versuchsthieren fanden sich die Einschlüsse von weissen und rothen Blutkörperchen in verschiedenem, meist hohem Grade vermehrt, oft zehnmal so häufig, wie in der Norm, und bei dem schon erwähnten Kaninchen XXIII (p. 9 und 15, Taf. I, Fig. 4) muss man nach leukocytenfreien Riesenzellen geradezu suchen. Die Mehrzahl enthält deren mehrere bis viele. Dieses Resultat mag dadurch bedingt sein, dass Kaninchen XXIII 6 Stunden, bevor es getödtet wurde, 7 Tage nach der ersten Injection, noch eine zweite Leberbreiinjection bekam. Für ein weiteres Studium dieser Vorgänge wäre wohl die wiederholte Erzeugung hochgradiger Leukocytosen zu empfehlen.

Innerhalb des ersten Tages nach der Injection fand ich nicht so viele Zelleinschlüsse, als an den folgenden; am wenigsten nach 6 Stunden. Ich durfte demnach hoffen, an den Präparaten aus der Zwischenzeit Aufschluss über die Entstehung unseres Phänomens zu erhalten. Es ist das ein Punkt, über den recht verschiedenartige Ansichten geäussert sind.

ARNOLD's Theorie von der endogenen Entstehung der Leukocyten gilt als widerlegt. Neuere Autoren lassen einerseits (FOÀ, s. u. S. 34 ff.) die Riesenzellen als phagocytäre Elemente activ die Leukocyten aufnehmen, die dann als geschwächte, absterbende Elemente zu betrachten sind, die von den Riesenzellen vollends zerstört werden; andererseits (HEIDENHAIN) sollen die Riesenzellen krank sein und die Leukocyten als active Fresszellen in das absterbende Protoplasma einwandern. Der Beweis der einen oder anderen Ansicht ist deshalb schwer, weil wir einer Zelle wohl nicht immer mit Sicherheit ansehen können, ob sie geschädigt ist. Anhaltspunkte haben wir aber doch: kleine polynucleäre Leukocyten mit geschrumpften Kernen werden wir mit FOÀ für geschädigt halten, Riesenzellen in den geschilderten Uebergängen zum Riesenkern mit HEIDENHAIN als absterbende Gebilde deuten. Benützen wir diese Anhaltspunkte, so giebt mein Beobachtungsmaterial keine Stütze für HEIDENHAIN's Auffassung. Es finden sich Einschlüsse in Zellen mit durchaus vollsaftigen Kernen, auch in solchen mit Mitosen; das Protoplasma der Riesenzellen zeigt meist nichts von degenerativen Vorgängen (s. u.); und endlich spricht der Befund von Erythrocyten in den Riesenzellen nicht dafür, dass die eingeschlossenen Elemente der active Theil waren.

Ob andererseits die eingeschlossenen Zellen immer im Absterben begriffen oder schon todt sind, ist mir ebenfalls zweifelhaft. Oft sehen

die Leukocyten danach aus, aber meines Erachtens bei meinem Material durchaus nicht immer; und die Erythrocyten und Normoblasten vollends erscheinen ganz normal.

Fig. 13 Taf. II zeigt eine Zelle, die an sich zwar nichts beweist, aber das Gesagte illustrirt. Die Riesenzelle zeigt eine Mitose, ist also selber wohl lebensfähig, und umfängt mit ihrem sonst anscheinend normalen Protoplasma einen Normoblasten, dessen Kern den typischen radiären Bau zeigt, und dessen Leib kreisrund und stark eosinophil ist. [1])

Der wesentliche Punkt bei der ganzen Frage wird der Nachweis sein, welche von den Zellen sich eigentlich während der Incorporation bewegen. Dass es nicht die einzuschliessenden Elemente sind, ist wahrscheinlich, weil ein Theil von ihnen gar keine eigene Locomotion besitzt; und auch für die mobilen Elemente ist eine active Betheiligung nicht nachgewiesen. An den Riesenzellen aber lassen sich Formveränderungen wahrnehmen, die nur als Ausdruck von Protoplasmabewegungen gedeutet werden können, die wohl geeignet sind, die Aufnahme umliegender Zellen zu ermöglichen.

Die äussere Form der Riesenzellen ist im normalen Mark in der Regel rundlich oder ziemlich gleichmässig oval. Auszackungen des Randes freilich, wie sie in vielen Arbeiten über diese Dinge abgebildet sind, finden sich oft (s. Fig. 6, 12, 13). Sie sind bedingt durch artefícielle Schrumpfung des Zellleibs; durch diese entsteht ein leerer Hof um das Zellprotoplasma, oft überbrückt durch Fäden, die den Zellcontur noch verbinden mit der Peripherie, der er in vivo in ganzer Ausdehnung anlag. Zwischen den breiten Ansätzen solcher Fäden ist der Zellcontur leicht eingebuchtet. Auch anderweitige Abweichungen von der runden Form finden sich, sind aber irrelevant gegenüber dem, was wir bei den Versuchsthieren finden.

Schon 6 Stunden nach der Injection und später noch reichlicher sieht man Zellen mit breiten, abgerundeten Ausläufern, wie auf Taf. I in Fig. 3 (links oben) und 4. Ihre Formen erinnern lebhaft an kriechende Amöben oder Wanderzellen. Aber das ist noch nicht ganz, was ich meine. Auf Taf. II Fig. 14 ist eine Riesenzelle bei starker Vergrösserung gezeichnet, deren Contur ganz unregelmässig verläuft; ich möchte sie als Zelle mit zerfliessendem Protoplasma bezeichnen. Hier sind keine abgerundeten Formen mehr. Hier fliesst offenbar das Protoplasma überall dahin, wo es Platz findet; bald schiebt es sich in breiten Ausläufern vor mit seichten Ausbuchtungen, wo es die Fettzellen berührt; an anderen Stellen läuft es in schmale Streifen aus, die sich zwischen die anliegenden kleinen Zellen aller Art einschieben; sind

---

[1]) Diese Combination ist unter meinen Befunden ein Unicum, während Einschlüsse in mitotischen Zellen (Fig. 12) einerseits und von Normoblasten in Riesenzellen andrerseits nichts besonders Seltenes sind.

sie lang genug, so verbreitern sie sich peripherwärts wieder, sobald der Platz es erlaubt. Und wieder an anderen Stellen fliessen sie jenseits der kleinen Zellen zusammen — die kleinen Zellen liegen in den grossen, ohne Wahl, weisse und rothe, wie sie gerade dem zerfliessenden Protoplasma in den Weg gekommen sind.

Solche Bilder habe ich oft gesehen, sie geben uns, meine ich, eine klare Vorstellung wenigstens von dem mechanischen Ablauf unseres Vorganges. Danach sind die Riesenzellen das active Element, sie strecken ihre Fangarme aus, die sich um die benachbarten kleinen Zellen herumlegen und sie so dem grossen Organismus einverleiben.

Ob alsdann die eingeschlossenen Elemente beeinflusst, vielleicht ganz verdaut werden, oder ob die Riesenzellen sie unverändert wieder ausstossen, darüber giebt mein Material keinen sicheren Aufschluss. Vielleicht ist das ja auch im einzelnen Falle verschieden. Dass die Riesenzellen selbst durch diesen Process leiden, kann ich nach meinem Material nicht behaupten.

Dagegen treten unabhängig davon Veränderungen an den Riesenzellen auf, die, theilweise wenigstens, degenerativer Natur zu sein scheinen.

Viele Riesenzellen zeigen innerhalb der ersten 24 Stunden und etwas später nach der Injection (18 Stunden danach zuerst beobachtet) Lücken im Protoplasma, die keinerlei Farbstoff aufnehmen und offenbar wirkliche Vacuolen darstellen. Ein Theil davon ist spalt- oder sichelförmig und meist mit dem Längsdurchmesser parallel zur Kernoberfläche gestellt; solcher Spalten liegen mehrere bis viele — manchmal in mehreren Schichten angeordnet — in dem Protoplasma ausserhalb des Kerns, so dass gelegentlich nur schmale Septen zwischen ihnen übrig bleiben, zum Theil auch in dem inneren Protoplasma (Taf. II Fig. 15).

Andere Zellen enthalten runde Vacuolen, etwa so gross, wie die, in welchen Leukocyten liegen, aber leer. Sie sind bald unregelmässig in der Zellsubstanz vertheilt, bald liegen sie in einem Kranz um den Kern, der dann von der Hauptmasse des Protoplasma durch eine helle Zone abgegrenzt ist, die nichts enthält, als die übrig gebliebenen Scheidewände zwischen den Vacuolen. Liegen sie in derselben Weise an der Peripherie angeordnet, so haben wir die Bilder, die ich schon auf p. 21 als Folgen arteficieller Schrumpfung hingestellt habe; diese geschrumpften Zellen finden sich bei den Versuchsthieren natürlich genau so, wie bei den normalen, und zwar fast nur nahe der Oberfläche der Präparate, was ja schon auf eine arteficielle Entstehung hinweist. Davon sind die Vacuolen im Innern der Zellen wohl zu trennen; dass auch diese reine Artefacte sind, dagegen spricht schon, dass sie im normalen Mark meist fehlen oder doch weit spärlicher sind. Sie können so gross und zahlreich werden, dass ausserhalb des Kernes nur noch spärliche Reste von aufgefasertem Protoplasma übrig bleiben; in solchen

Zellen ist meist auch der Kern dunkler gefärbt und seine Chromatinstructur etwas verwischt und klumpig, so dass er einem Riesenkern ähnlich wird; bei manchen solchen Gebilden fällt es schwer zu sagen, ob sie den geschilderten Riesenzellen oder den Riesenkernen zuzurechnen sind. Wenn ich also oben erstens das Auswandern des zunächst excentrischen Kerns, zweitens den allmählichen Schwund des nicht sichtbar veränderten Protoplasma innerhalb und ausserhalb des Kerns als Uebergänge in der Bildung der Riesenkerne hingestellt haben, so sehen wir hier, glaube ich, einen dritten Modus vor uns, nach dem die Riesenkernbildung erfolgen kann. Dass nicht Zellen mit Vacuolenbildung auch zur Norm zurückkehren können, soll damit durchaus nicht gesagt sein.

24 Stunden nach der Einspritzung und während der nächsten Tage zeigt sich eine andere Veränderung am Zellleib, die besonders bei Kaninchen VI und VII geradezu vorherrscht. Das Protoplasma enthält grosse, rundliche, homogene Gebilde, meist nur eins, selten zwei oder drei, die sich von der Umgebung durch eine etwas differente Färbung abheben und meist durch einen feinen hellen Saum abgegrenzt sind. Bei Anwendung von Farbgemischen zeigen sie etwas mehr Neigung zur Aufnahme stark saurer Farben, als das normale Zellprotoplasma der Umgebung; bei einfachen Farbstoffen, die die Kerne stark, das Protoplasma wenig färben, sind sie etwas blasser, als ihre Umgebung. Besser als Beschreibungen zeigen das die Fig. 16 und 17, Taf. II. Sind diese homogenen Körper klein, dann ist am Kern meist nichts Besonderes zu sehen; je grösser sie werden, um so mehr rückt der Kern zur Seite. Er wird an einer Seite abgeplattet, seine Zeichnung wird undeutlicher, er erscheint dunkler gefärbt, kurz, er ähnelt den Kernen degenerirter Riesenzellen. Ob auch diese Zellform einen Uebergang zum Riesenkern darstellt, oder ob es sich nur um die Ausscheidung einer Substanz handelt, nach deren Ausstossung die Zelle mit dem Kern wieder zur Norm zurückkehrt, das möchte ich nicht sicher entscheiden. Wenn man der HEIDENHAIN'schen Idee zuneigt, dass die Riesenzellen secretorische Functionen haben, eine Art einzelliger Drüsen vorstellen möchten, so wird man sowohl in diesem Process als in der Vacuolenbildung mässigen Grades eher eine Steigerung physiologischer Functionen, als degenerative Processe zu sehen geneigt sein. Das sind Fragen, über die erst weitere Untersuchungen Aufschluss geben können.

Jedenfalls erscheinen die geschilderten Veränderungen als Folgen der Anwesenheit abnormer Stoffe im Blut. Es ist wohl möglich, dass bei der Aufnahme anderer abnormer Stoffe in den Kreislauf ähnliche oder andersartige Abnormitäten am Leibe der Riesenzellen gefunden würden. Die Biologie dieser Zellen könnte dadurch wesentlich gefördert werden. Deshalb habe ich es für angezeigt gehalten, die Be-

funde an meinem Material so ausführlich mitzutheilen, obgleich sie wohl sicher nicht das Gebiet erschöpfen.

II. Zellverschleppungen und Leukocytose.

Von den geschilderten Vorgängen im Mark haben nur die Hyperämie, die Auswanderung der Leukocyten und die Loslösung anderer Elemente Beziehung zu den eingangs erwähnten Processen der Leukocytose, der Riesenkern- und der Knochenmarkgewebsembolie. Die Alterationen der Riesenzellen haben damit keinen Zusammenhang. Es erübrigt jetzt, die durch jene Vorgänge aus dem Gefüge des Knochenmarks gelösten Elemente auf ihrem weiteren Wege zu verfolgen.

Für die Riesenkerne gelingt das am besten bei Thieren, die auf der Höhe des Processes, z. B. 6 Stunden nach der Injection, getödtet wurden. Da sehen wir Riesenkerne in Bluträume hineinragen, andere in diesen oder in Knochenmarkvenen frei schwimmen und wieder andere treffen wir frei im Blute von Lungenarterien. Damit ist einmal der Weg gezeichnet, den diese Elemente nehmen: sie schwimmen im venösen Blutstrom, bis sie an Stellen im Capillarnetz der Lungen kommen, die für sie zu eng sind. Hier werden sie abgesiebt, der grösste Theil bleibt hier liegen; nur wenige gelangen in die arterielle Blutbahn, um in den Capillaren der Nieren und anderer Organe stecken zu bleiben.

Ferner hilft die Beobachtung der Riesenkerne auf ihrem Wege die Frage nach dem Zustandekommen ihrer Verschleppung entscheiden. Aschoff (2), der Entdecker dieses Processes, fand ihn bei Krankheiten, die mit Leukocytose einhergehen, und erklärte ihn sich deshalb so: beim Vorhandensein positiv chemotactischer Stoffe im Blut würden nicht nur die Leukocyten, sondern auch die Riesenzellen zu activen Bewegungen gereizt, die sie in die Knochenmarkvenen führten. Von hier aus würden sie im venösen Blutstrom weiter geführt, bis sie in den engen Verzweigungen der Lungenarterie so enge Lumina fänden, dass sie als Ganzes nicht mehr durchkönnten; ihr Protoplasmaleib sei nun so weich, dass er einfach mechanisch abgestreift würde. Der Kern allein würde weiter vorwärts getrieben, bis er in dem noch engeren Lumen einer Capillare stecken bleibe.

Gegen diese Auffassung spricht, dass die Emboli in der Lunge ganz den Charakter der eigentlichen Riesenkerne, nicht den der Kerne protoplasmahaltiger Riesenzellen tragen; ferner, dass sich in Lungencapillaren Emboli von ganz wohlerhaltenen Riesenzellen finden — beim Kaninchen zwar selten, beim Menschen etwas öfter —, an denen von einem Verlust des Zellleibes nichts bemerkt wird. Den Ausschlag aber giebt der Befund von typischen protoplasmalosen Riesenkernen an den

erwähnten Stellen, wo sich zu einem mechanischen Abstreifen der Protoplasmasubstanz kaum schon Gelegenheit geboten haben dürfte.

Wir nehmen deshalb an, dass die Riesenkerne als solche rein passiv verschleppt werden, durch die Vorgänge, die oben ausführlich geschildert sind.

Das histologische Bild der Riesenkernembolie ist in Aschoff's Arbeit und später von Lubarsch (10) und mir (1) hinreichend genau besprochen und illustrirt. Die oben angeführten Merkmale setzen uns in Stand, die Riesenkerne auch in der Lunge mit genügender Sicherheit zu erkennen. Ihre Zählung wird durch ihre Grösse und ihre intensive Färbbarkeit leicht gemacht. In Spalte VIII der Tabelle finden sich einige Angaben über die Zahl der Riesenkerne, die bei meinen Versuchsthieren auf 1 qcm Schnittfläche der Lungen entfallen. Von regelmässigen genauen Zahlenangaben wurde abgesehen, weil sie immer nur bedingt richtig sind. Die Vertheilung ist nicht ganz regelmässig; besonders wird die Zahl verringert durch (locale) Hyperämie, z. B. in Anschoppungsherden, in und um Pneumonieen; vermuthlich, weil hier die Capillaren erweitert sind und die Riesenkerne leichter passiren lassen. In Spalte VIII ist deshalb auf Hyperämieen und Pneumonieen Rücksicht genommen, zumal ich lange Zeit aus Unkenntniss dieser Verhältnisse gerade die gerötheten Lungentheile zur Untersuchung entnommen hatte.

Für unsere Zwecke genügt es, festzustellen, dass in der Regel reichliche Riesenkernemboli gefunden wurden, oft 40, 50 und mehr auf 1 qcm Schnittfläche, während bei Controllthieren in der Regel mehrere bis viele Schnitte durchsucht werden müssen, bis sich der erste Riesenkern zeigt.

Bezüglich der allgemeinen Bedeutung der Riesenkernembolie ist Folgendes zu sagen. Schon aus Aschoff's Befunden, ferner aus den Experimenten Foà's (s. u.) und aus meinen Beobachtungen geht hervor, dass dieser Process eine wohl constante Begleiterscheinung acuter Leukocytosen ist; eine Thatsache, die durch die oben beschriebenen Vorgänge im Knochenmark jetzt leicht verständlich ist. Daher trifft man die Riesenkerne sehr häufig in menschlichen Leichen (Aschoff: bei vielen Infectionen, wie Erysipel, Pyämie, Peritonitis, Pneumonie, Influenza, Cholera u. A. m.; auch bei Intoxicationen; insbesondere bei der Eklampsie) und bei Versuchsthieren (nach intravenösen und intraperitonealen Parenchyminjectionen [Verfasser], nach Injectionen von Giften, spec. Bakterientoxinen und Bakterien [Foà, s. u., und Verfasser]). Bei Untersuchungen auf andersartige Embolieen geben sie daher leicht Anlass zu Irrthümern, wenn man sie nicht richtig deutet. Sie sind z. B. mit Placentarriesenzellen und mit Leberzellen verwechselt worden. Bezüglich näherer Daten verweise ich auf Lubarsch (10).

Die oben auf Seite 1 erwähnten Verstopfungen kleiner Lungen-

gefässe durch Leukocytenhaufen fanden sich bei den neuen Experimenten wieder, oft sehr reichlich, und auch Emboli von zusammenhängendem Markgewebe (mit Fettzellen, auch Riesenzellen) sah ich wiederholt, ohne sehr viele Schnitte darauf zu untersuchen. Für die letzteren Emboli ist nicht zu bezweifeln, dass sie direct aus dem Knochenmark stammen. Für die kleineren Leukocytenpfröpfe möchte ich dieselbe Entstehung annehmen, zumal Uebergänge gefunden werden zwischen kleinen Emboli, die nur Leukocyten enthalten, solchen, die daneben eine oder wenige Fettzellen aufweisen und grösseren, typischen Pfröpfen aus Markgewebe, die manchmal mehrere 100 μ im Durchmesser haben. Solche Markpfröpfe wurden ausser bei unseren Versuchsthieren von Lubarsch mehrfach in den Lungen Eklamptischer gefunden. Sie sind in meiner schon citirten Dissertation (1) besprochen und abgebildet; dort wird auch berichtet über unsere vielfachen vergeblichen Versuche, diese auffallenden und zunächst unerklärlichen Befunde als Artefactbildungen zu deuten, die mit den Injectionen nichts zu thun hätten, und sie auf andere Weise hervorzurufen.

Hier will ich nur die Hauptresultate mittheilen: nach starken Schlägen auf Knochen normaler Kaninchen fand ich zwar vereinzelt ganz ähnliche Markemboli in den Lungen [1]; aber ein grosser Theil der Versuchsthiere, bei denen sie constatirt wurden, waren solchen Schlägen ebensowenig ausgesetzt gewesen, wie die Eklamptischen, speciell waren sie auch nicht durch Nackenschlag, sondern durch Chloroform oder Verblutung getödtet oder spontan gestorben. Wir mussten also die Verschleppung und Embolisirung von grösseren Knochenmarkbröckeln ansehen als eine intra vitam entstandene Folge unserer Organbreiinjectionen, bezw. der Eklampsie.

Die Loslösung und Verschleppung der kleinen Leukocytenemboli erklärt sich meines Erachtens ohne Weiteres aus den histologischen Verhältnissen des alterirten Marks (cf. oben p. 10 und 13). Für die grossen Markbröckel liegen die Verhältnisse nicht so einfach. Zunächst erscheint es schon wunderbar, dass so grosse Partikel überhaupt die feinen Venen des Marks passiren konnten. Aber es sind ja keine starren „Bröckel“, es sind ja ganz weiche Zellhaufen, von fast flüssiger Consistenz. Das Fett in ihnen ist ganz flüssig, die Riesenzellen nehmen unter leichtem Druck ganz lange, schmale Formen an — wir sehen das nicht selten in den Lungencapillaren bei Menschen — und wie die Leukocyten ihre Gestalt ändern können, das zeigen ja die Mastzellen und die gewöhnlichen Wanderzellen mit ihrem bald runden, bald ganz lang und dünn ausgezogenen Zellleib. So brauchen denn die von diesen Partikeln passirten Gefässlumina bei weitem nicht denselben Durchmesser zu haben,

[1]) Vergl. Maximow, Zur Lehre von der Parenchymzellenembolie der Lungenarterien, Virch. Arch. Bd. 151.

wie die Emboli selbst; vorausgesetzt, dass eine vis a tergo die Partikel mit einer gewissen Kraft durchtreibt.

Diese Kraft wäre gleich zu setzen der Differenz des Blutdruckes in den Capillaren bezw. wandungslosen Räumen im Mark und des Druckes in den abführenden grösseren Venen — eine Differenz, die unter normalen Verhältnissen gering sein wird, bei starker Hyperämie aber wohl wesentlich grösser werden mag.

Den wesentlichsten Punkt bei diesem Process aber, die Loslösung so grosser Zellhaufen aus dem Zusammenhang, können wir aus der Hyperämie allein nicht erklären. So hochgradig diese auch sein mag, so vielfach an Stelle der verbindenden Parenchymzellen flüssiges Blut liegt — zwischen den Bluträumen sind immer noch Brücken vorhanden, die den übrig gebliebenen Theilen des Markes einen Halt verleihen. Schwach freilich mögen diese Brücken oft sein, sodass sie heftigeren Erschütterungen nicht Stand halten. Mir scheint, dass zwei Momente nöthig sind, wenn grössere Markembolieen scheinbar spontan entstehen sollen, wie das schon LUBARSCH auseinandergesetzt hat: hochgradige Hyperämie mit wesentlicher Consistenzverminderung des Markes, und Erschütterung der Knochen. Den ersten Factor haben wir bei unseren Versuchsthieren oft genug constatirt, bei der Eklampsie glaube ich ihn aus Analogie (s. u.) annehmen zu dürfen; den zweiten bilden bei der Eklampsie die Krämpfe, bei unseren Versuchsthieren die oft äusserst heftigen Abwehrbewegungen, die ja Jeder kennt, der Kaninchen in die Höhe gehoben, aufgebunden, operirt hat — vielleicht auch hier und da die agonalen Zuckungen.

Die Stelle der fortgeschwemmten Partikel dürfte durch kleine Blutungen ausgefüllt werden. Dass solche Blutungen oft gefunden wurden, ist p. 11 schon kurz erwähnt, in Fig. 5 ist eine abgebildet.

Ebenso, wie die Riesenkernembolie, ist wohl auf rein passive Verschleppung zurückzuführen das Auftreten von kernhaltigen rothen Blutkörperchen (Normoblasten) im Blute. Diese Elemente verlieren ebenfalls bei den Umwälzungen im Mark den Zusammenhang mit der Umgebung. Sie passiren natürlich die Lungencapillaren und lassen sich im Blute nachweisen, ohne hier meist sehr zahlreich zu werden.[1])

Wichtiger, als alle diese passiven Verschleppungen, ist das Auftreten der Leukocyten im Zusammenhang mit den Vorgängen im Knochenmark. Die Frage nach der Entstehung der gewöhnlichen acuten Leukocytose, d. h. der Vermehrung der polymorphkernigen, beim Menschen neutrophilen Leukocyten, wird immer noch verschieden beantwortet. Wenn

[1]) Da dieser Process („Normoblastie“) als klinische Erscheinung bei schwereren Anämieen wohlbekannt ist und seine experimentelle Erzeugung schon von ZENONI, DOMINICI u. A. besprochen ist (Blutentziehungen, Eiterungen), so beschränke ich mich auf diese kurze Erklärung seines Entstehens.

auch Ehrlich's Anschauung, dass diese Zellart aus dem Knochenmark stammt, von den Meisten getheilt wird, so ist sie doch nicht so unbestritten, dass es überflüssig wäre, neue Stützen für sie beizubringen. Eine solche Stütze scheint mir die directe Beobachtung der Auswanderung dieser Zellen aus dem Mark zu sein, wie unsere Versuchsthiere sie meines Erachtens erkennen lassen.

Bevor wir aber die an Kaninchen gewonnenen Resultate für die Pathologie auch des Menschen zu verwerthen suchen, sind einige Besonderheiten der Leukocyten beim Kaninchen zu berücksichtigen, die wiederholt zu Irrthümern Anlass gegeben haben und den Gedanken entstehen lassen könnten, das Blutleben der Kaninchen sei grundverschieden von dem des Menschen und deshalb zu Vergleichen ganz ungeeignet.

Färbt man mit Farbgemischen, z. B. Triacid, Blutpräparate oder Knochenmarkschnitte von Kaninchen, so sieht man an den Lymphocyten und den eosinophilen Zellen nichts Anderes, als bei denen des Menschen. Die Mehrzahl der Leukocyten aber, die bekannten gewöhnlichen „polynucleären", d. h. polymorphkernigen Zellen, sehen anders aus. Sie enthalten reichliche, oft ziemlich grosse Granula, die — besonders tinctoriell — auf den ersten Blick entschiedene Aehnlichkeit haben mit den eosinophilen des Menschen. Das hat verschiedentlich zu Verwechslungen geführt. So schreibt noch kürzlich Marwedel (11), dass das Knochenmark der Kaninchen ausserordentlich reich sei an eosinophilen Zellen. Und Collegen, die in der Untersuchung des Blutes von Menschen gut geschult sind, erklärten die fraglichen Zellen in meinen Blutpräparaten für „entschieden eosinophil". Nun gab es aber genug Zellen, die thatsächlich den eosinophilen des Menschen (und der anderen Säuger) genau glichen, von denen die fraglichen aber verschieden waren. In Ehrlich's Anämie (12) finden wir den erwünschten Aufschluss: Kurloff hat diese Zellen näher studirt und sie „pseudoeosinophile" genannt. Sie nehmen bei Meerschweinchen und Kaninchen dieselbe Stelle ein, wie die neutrophilen beim Menschen. Sie sind von diesen verschieden durch ihre grössere Affinität zu sauren Anilinfarbstoffen; doch unterscheiden sie sich von den echten eosinophilen schon durch das Verschwinden ihrer Granula bei Säurezusatz, z. B. bei der Fixation mit Essigsäure.

Neuerdings hat Enderlen (13) diese Beobachtungen bestätigt und Marwedel's irrthümliche Angaben widerlegt. Somit hätte sich für mich ein Eingehen auf diese Frage erübrigt, wenn sie nicht für meine Arbeit so wichtig wäre. Ich möchte darum nochmals kurz hervorheben, wie sich nach meinen Beobachtungon diese Zellen von den eosinophilen unterscheiden (cf. Taf. II Fig. 18): die Granula der eosinophilen sind von fast gleichmässiger Grösse; sie füllen den Zellleib meist dicht an; sie sind etwas oval; sie färben sich in der Regel genau so, wie die rothen Blutkörperchen, oder doch in derselben Nuance. Die pseudoeosinophilen Granula sind meist recht ungleich gross (auch in ein und

derselben Zelle), sie sind selten so zahlreich und oft unregelmässig vertheilt; sie sind alle rund; sie färben sich — bei einigermaassen intensiver Tinction — stets wesentlich anders, als die eosinophilen: bei Triacid und EHRLICH's „Dreifarbgemisch" dunkler roth bis rothviolett; bei 12stündiger Triacidfärbung violett, während die echten eosinophilen ausgesprochen braun geworden sind; bei kräftiger Eosinfärbung dunkelroth, während die eosinophilen leuchtend roth sind; bei schwacher Eosinfärbung gar nicht, trotz deutlicher Rothfärbung der echten eosinophilen. Diese Differenzen sind so constant, bei den verschiedensten Fixationsmethoden so deutlich, dass mir der Name „pseudoeosinophil" fast ungeeignet erscheint; bei genauerem Hinsehen sind sie den echten eosinophilen gar nicht so ähnlich. Echte eosinophile Zellen hat das Kaninchen auch nicht mehr, als der Mensch, das Blutbild ist im Wesentlichen ganz dasselbe, nur dass die Granula der gewöhnlichen polymorphkernigen Leukocyten dort etwas grössere Affinität zu sauren Farbstoffen zeigen, als hier.[1])

Wir tragen deshalb in dieser Beziehung keine Bedenken, unsere Beobachtungen in weiterem Sinne zu verwerthen, wenn das im Uebrigen thunlich erscheint. Wir setzen die pseudoeosinophilen Zellen der Versuchsthiere den neutrophilen des Menschen parallel.

Bei den gewöhnlichen acuten Leukocytosen, wie sie bei den meisten Infectionskrankheiten und nach manchen Intoxicationen auftreten, handelt es sich bekanntlich um eine Vermehrung der neutrophilen Zellen im Blute. Sie sind es, die als Wanderzellen gegebenenfalls die Blutbahn verlassen und sich an Entzündungsherden ansammeln.

Bei unseren Versuchsthieren beobachten wir eine Zunahme der pseudoeosinophilen Zellen im Blute, wir sehen sie später in den nekrotischen Resten der eingespritzten Breimassen und finden viele von ihnen in den kleinen Lungengefässen, hauptsächlich in den Capillaren.

Die Leukocytose erreichte keine hohen Grade; doch sahen wir z. B. schon in den ersten 4 Stunden die Leukocytenzahl von 10400 auf 24000 steigen. Eine anfängliche Verminderung wurde häufig beobachtet.

Die höchsten Zahlen gingen über die zwanziger Tausend nicht hinaus; doch ist zu berücksichtigen, dass schon innerhalb des ersten Tages

[1]) Der Unterschied erscheint noch belangloser dadurch, dass durchaus nicht das Kaninchen allein in dieser Richtung vom Menschen abweicht. Nach EHRLICH (Anämie, p. 71 u. 72) sind die Granula der gewöhnlichen polynucleären Leukocyten Specialgranula im Gegensatz zu den eosinophilen und den Mastzellengranula; diese beiden Arten finden sich „in der ganzen Wirbelthierreihe vom Frosch bis zum Menschen, sind also nicht für eine einzelne Thierspecies charakteristisch". Das ist aber der Fall bei den Specialgranula; sie sind nach Färbung und Form verschieden bei den verschiedenen Thierklassen: bei den Menschen sind sie neutrophil, bei Kaninchen und Meerschweinchen pseudoeosinophil, bei Vögeln oxyphil (zum Theil in Krystallform, theils als Körnchen dem Protoplasma eingelagert).

sehr viele Leukocyten in die Breimassen in der Peritonealhöhle einwanderten, so dass die Gesammtzahl der pseudoeosinophilen Zellen ausserhalb des Knochenmarks immerhin recht erheblich gesteigert war.

Bemerkenswerth war die locale Hyperleukocytose in der Lunge. Es ist das ein Befund, dem GOLDSCHEIDER und JACOB (14) eine gewisse Bedeutung beigelegt haben. Diese Autoren hatten LÖWIT's Angaben nachgeprüft, wonach bei künstlicher Erzeugung der Leukocytose dem Stadium der Vermehrung der weissen Blutkörperchen eine Zeit der Verminderung dieser Elemente im Blute voraufging, also eine Hypoleukocytose oder nach LÖWIT's Ausdruck Leukopenie. Auf diese Beobachtung hatte LÖWIT eine eigene Theorie der Entstehung der Leukocytose gegründet: er meinte, die leukotactischen Stoffe wirkten indirect, indem sie zunächst nur eine Zerstörung von Leukocyten herbeiführten; dabei würden dann Substanzen frei, die durch Knochenmarkreizung Auswanderung und Neubildung von Leukocyten anregten. So gut diese Theorie durch Beobachtungen gestützt schien, so musste es doch merkwürdig scheinen, dass eine — sogar für zweckmässig gehaltene — Vermehrung dieser Zellen erst erzielt werden sollte durch den Untergang von Zellen derselben Art. Ausserdem spricht von vornherein dagegen, dass eine deutliche Vermehrung oft schon nach 2 Stunden und früher gefunden wird. GOLDSCHEIDER und JACOB meinten daher, die in den peripheren Gefässen vermissten Leukocyten möchten nicht zerstört, sondern nur anderswo aufgespeichert sein. Sie experimentirten mit intravenösen Injectionen von Milz- und Lymphdrüsenextract und tödteten die Thiere u. A. im Stadium der Leukopenie. Sie suchten die vermissten Leukocyten in inneren Organen und fanden sie hauptsächlich in den Lungen: es bestand eine deutliche Hyperleukocytose der Lungen.[1]) Ihre Schilderung dieses Zustandes und die Abbildungen, die sie davon geben, passen genau auf die Bilder bei meinen Versuchsthieren; wobei zu bemerken ist, dass ich ganz dieselben Dinge sah, wenn die Leukocytose im Blute schon deutlich ausgesprochen war, ja selbst noch nach mehreren Tagen. Und endlich ist es mutatis mutandis wohl nichts anderes, was LANDERER nach Injectionen von Zimmtsäure in den Lungen Phthisischer beobachtet hat.

Die Leukocyten — es sind meist polymorphkernige pseudoeosinophile — liegen grossentheils einzeln in den Capillaren, so dass auf einige wenige Erythrocyten immer ein Leukocyt folgt; manchmal liegen auch mehrere Leukocyten direct hintereinander. Aber auch in den grösseren Gefässen ist das Blut auffallend reich an Leukocyten, die

[1]) Dass trotzdem ein anfänglicher Leukocytenzerfall nach LÖWIT stattfinden kann, scheint danach nicht ausgeschlossen. Nach LÖWY und RICHTER (Zur Biologie der Leukocyten, Virch. Arch. 151) ist ein solcher Zerfall in manchen Fällen sogar sehr wahrscheinlich, ebenso nach FOÀ's noch zu besprechenden Befunden.

entweder zerstreut zwischen den rothen Körperchen oder in grösseren Gruppen zusammenliegen (manchmal findet sich an solchen Stellen auch ein Riesenkern).

Worauf diese Leukocytenanhäufung in den kleinen Lungengefässen beruht, ist meines Wissens noch nicht bekannt; vielleicht ist die Ursache eine ähnliche, wie für den oft erstaunlichen Leukocytenreichthum dieser Gefässe bei Leukämie.

Für das Zustandekommen der allgemeinen Leukocytose bei unseren Versuchsthieren kann ich auf das oben p. 12 ff. Gesagte verweisen. Aus den p. 9 ff. besprochenen Bildern ergiebt sich mit zwingender Deutlichkeit, dass am ersten Tage nach der Injection eine reichliche Auswanderung von Leukocyten aus dem Marke statt hat, die so weit geht, dass das Mark an diesen Elementen geradezu verarmt. Sehen wir nun eine Vermehrung eben dieser Zellen ausserhalb des Markes zur selben Zeit auftreten, so ist der Schluss gewiss nicht von der Hand zu weisen: diese Leukocyten stammen aus dem Knochenmark.

Bedarf dieser Schluss noch einer Bestätigung, so ist es die, dass um dieselbe Zeit Elemente das Mark verlassen, über deren Herkunft gewiss kein Zweifel besteht, die Riesenkerne.

So sehen wir zunächst bei unseren Versuchsthieren eine Dreizahl von Symptomen Hand in Hand gehen: Leukocytose, Riesenkernembolie, Knochenmarksalterationen. Diese drei Symptome sind ätiologisch so innig mit einander verknüpft, dass sie ein Ganzes darzustellen scheinen, so dass eines nicht ohne die anderen zu Stande kommt.[1])

Alles zusammengefasst, haben wir das folgende Bild: an den ersten Tagen starke Hyperämie des Markes, bedingt durch Füllung theilweise wandungsloser Räume mit Blut an Stelle von Leukocyten; Auswanderung zahlreicher Leukocyten, Ausschwemmung anderer Elemente, z. B. Normoblasten, Riesenkerne, und zusammenhängender Zellcomplexe, d. h. Leukocytencylinder und grösserer Markpartikel. Davon gelangt in den Kreislauf ein Theil der Leukocyten (mässige Leukocytose), auch Normoblasten. In den Lungengefässen bleiben zunächst viele Leukocyten, ferner als eigentliche Emboli Leukocytencylinder, Riesenkerne (und Riesenzellen) und Markemboli (Fettzellen und Parenchym enthaltend). In der zweiten Hälfte der ersten Woche geht die Hyperämie zurück, eine energische Proliferation der Parenchymzellen des Marks bewirkt einen Ersatz der ausgewanderten Elemente und geht über das Maass der Restitution hinaus. Während der ganzen Woche verringert sich das Fett des Markes, so dass schliesslich ein zellreiches, fettarmes Mark entsteht.

---

[1]) Vorausgesetzt, dass die Leukocytose einen gewissen Grad erreicht und acut auftritt.

Während der ersten Tage zeigen die **Riesenzellen** verschiedene Eigenthümlichkeiten theils degenerativer, theils vielleicht functioneller Natur, unter denen das Zerfliessen des Protoplasma und die Aufnahme benachbarter kleiner Zellen im Vordergrund des Interesses stehen.

Es scheint einleuchtend, dass dieser ganze Process, so verschieden die einzelnen Symptome auf den ersten Blick sind, ein einheitliches Ganzes darstellt.[1]) Das legt den Gedanken nahe, dass auch ausser dem engen Rahmen meiner Experimente diese Symptome, vor allen die Leukocytose, die Riesenkernembolie und die Knochenmarksalterationen Hand in Hand gehen. Betonte doch schon Aschoff, dass beim Menschen Riesenkernembolie vorzüglich gefunden werde nach Krankheiten, die mit Leukocytose einherzugehen pflegten, insbesondere nach acuten Infectionskrankheiten.

Für den weiteren Ausbau dieses Gebietes waren also Experimente mit bakteriellen Giften bezw. Infectionen mit lebenden Bakterien nöthig, ferner Versuche mit chemischen leukotactischen Substanzen (Zimmtsäure, Cantharidinsäure u. A.). Dass häufige Blutentziehungen ähnliche Wirkungen haben mögen, ist zu vermuthen nach der Beobachtung von Normoblastie nach diesem Eingriff (cf. u. A. Zenoni (15)) und besonders nach den weit älteren, oben p. 19 erwähnten Befunden Arnold's.

So machte ich eine weitere Reihe von Versuchen mit Bakterien und Leukotacticis, von denen ich im Hinblick auf die später zu referirenden Befunde Foà's nur das Wichtigste kurz berichten werde.

Knochenmark und Blut bei Infectionen und Intoxicationen mit leukotactischen Substanzen.

Injectionen von Staphylokokkenculturen geringer Virulenz in die Ohrvene ergaben Veränderungen am Mark, die mit denen nach Leberbreiinjection so gut übereinstimmten, dass ich zu einem Vortrag[2]) über dieses Thema Präparate von einem solchen Fall (nach 24 Std. gestorben) promiscue mit denen der ersten Versuchsreihe aufstellte, um zu zeigen, dass eine Unterscheidung zwischen beiden kaum möglich war. Das gilt nicht nur vom Knochenmark, sondern ebenso für die Zellverschleppungen

[1]) Es wäre wohl zweckmässig, für die geschilderten stürmischen Vorgänge im Knochenmark zur leichteren Verständigung einen zusammenfassenden Namen einzuführen, sie vielleicht **Myelokinese** zu nennen.

[2]) Ueber die Entstehung von Zellverschleppungen aus dem Knochenmark, Demonstrationsvortrag, gehalten am 2. Juni 1899 in der medicinischen Section der Schlesischen Gesellschaft für vaterländische Cultur. Vergl. Deutsche med. Wochenschrift 1899 Nr. 52: Ueber die Entstehung der Leukocytose und von Zellverschleppungen aus dem Knochenmark.

in die Lungen und auch für die Riesenzellen. Sehr charakteristisch war das Mark bei einem Thier, das 14 Tage nach einer Staphylokokkeninjection starb. Das Mark ist ganz fettarm, nur hier und da ist eine ganz kleine Fettzelle zu finden; es ist sehr reich an Parenchymzellen, wie das oben geschilderte nach 8 Tagen. Aber es enthält noch ziemlich viel Blut, es ist entschieden etwas hyperämisch. Die Bluträume sind übrigens nicht mehr so weit, wie in früherer Zeit, sie erscheinen förmlich eingeengt durch die stark gewucherten Zellen. Dieser relativ grosse Blutgehalt dürfte hier darauf beruhen, dass nicht eine vorübergehende Beeinflussung des Marks, wie bei unseren Leberinjectionen, sondern durch die Infection eine dauernde Reizung stattgefunden hat. Unter Berücksichtigung dieser Besonderheit haben wir hier also eine weitgehende Uebereinstimmung der Veränderung des Marks nach Staphylokokkeninjection mit denen nach Leberbreieinspritzungen.

Dasselbe kann ich von Thieren berichten, die Galle, mit Bacterium coli inficirt, in die Jugularvene eingespritzt bekamen. Bei einem nach 24 Std. gestorbenen Thier ist das Knochenmark stark hyperämisch, das Gewebe zwischen den Bluträumen ist ausgesprochen arm an Leukocyten, von denen in den Lungengefässen grosse Mengen sich finden, kurz, es ist auch hier der oben skizzirte Symptomencomplex sehr deutlich ausgeprägt.

Erschien somit eine Verallgemeinerung meiner Befunde auf das Gebiet der bakteriellen Vergiftungen wohl statthaft, so gab mir ein Versuch mit Injection von cantharidinsaurem Natron (5 mgr) eine Stütze für die Annahme, dass sie auf die Vergiftungen mit leukotactischen Substanzen überhaupt auszudehnen seien. Schon nach 6 Stunden (53000 Leukocyten im cmm) war hier die Hyperämie geradezu maximal, das Blut im Mark stark mit Leukocyten untermischt, kurz, Alles, wie es nach unseren Annahmen zu erwarten war.

Doch ist zu betonen, dass nicht alle meine Versuche so eclatante Bilder gegeben haben. Ich habe oben schon gesagt, dass bei Anwendung von nur 1 gr Leberbrei auf 500 gr Körpergewicht sowohl die Zahl der verschleppten Riesenzellen geringer, als auch die Hyperämie weniger ausgesprochen und vor allen Dingen nicht so gleichmässig über das ganze Mark vertheilt ist, wie bei der tödtlichen Dosis von 3 gr. Nahm ich nur 0,001 gr cantharidinsaures Natron, statt 0,005 gr, so war es ähnlich, und ebenso bei geringen Mengen von zimmtsaurem Natron. Es ist das ja nur eine Bestätigung für meine oben geäusserte Ansicht, dass in den geschilderten Vorgängen bloss Steigerungen physiologischer Processe zu sehen seien. Die Uebergänge sind hier, wie überall, fliessende. Schon im normalen Mark findet ja ein Uebergang von Leukocyten und Erythrocyten in's Blut statt, natürlich muss hier schon durch die p. 9 u. 10 geschilderten Verhältnisse ein anatomisches Substrat dafür gegeben sein in Gestalt von feinen Rinnsalen, die uns durch einzelne rothe Blutkörperchen markirt

sind, die hier und da aber auch zu grösseren Bluträumen zusammenfliessen. Eine geringe Vermehrung des Blutes in diesen Räumen und in den feinen Rinnsalen, wie sie einer geringfügigen Leukocytose entsprechen dürfte, wird natürlich wenig zum Ausdruck kommen; und da solche bescheidenen Leukocytosen im Bereich des Physiologischen liegen, so wird der Blutreichthum, wie auch Foà betont, schon unter anscheinend ganz normalen Verhältnissen schwanken. Da ist es dann bei mässigen Steigerungen schwer zu sagen, ob der Blutgehalt des Markes noch in normalen Breiten sich bewegt, oder ob er schon abnorm ist. Darum wird von Nachprüfungen meiner Angaben nur dann Erfolg zu erwarten sein, wenn maximale Dosen der betreffenden Substanzen Anwendung finden. Das beeinträchtigt, so viel ich sehe, den Werth solcher Versuche nicht. Es erleichtert nur das Verständniss für die maximalen Abweichungen von der Norm, wenn wir sie zu reserviren haben für die Fälle stärkster Beeinflussung, und wenn wir alle Uebergänge zu ihnen von der Norm beobachten können.

Seitdem die im Vorstehenden beschriebenen Resultate gewonnen und in dem schon erwähnten Vortrag Anfang Juni 1899 veröffentlicht wurden [1]), sind mehrere Arbeiten erschienen, die unser Gebiet wesentlich bereichern. Foà hatte schon vorher besonders die Incorporation von Leukocyten in Riesenzellen und die künstlich erzeugte Riesenkernembolie bei Leukocytose besprochen (9), in einer späteren Arbeit (16) schildert er mit Cesaris-Demel die Wirkungen von Bakterientoxinen [2]) auf das Mark von Versuchskaninchen. Die neueste Arbeit ist von Roger und Josué (17), die ausser den Einflüssen von experimentellen Staphylokokkeninfectionen, Seruminjectionen und anderen Giftwirkungen auf das Mark auch das Verhalten des menschlichen Knochenmarks während und nach Infectionskrankheiten in Betracht ziehen.

Die Absicht, meine oben kurz besprochenen Versuche mit Bakterieninjectionen und chemischen leukotactischen Substanzen fortzusetzen, gab ich infolgedessen auf; schon die damals erhaltenen Resultate zeigen zur Genüge, dass diese Autoren dieselben Dinge beschrieben haben, wie sie bei unseren Thieren sich zeigten. Es ist daher der Versuch am Platz, hier kurz diese neuesten Ergebnisse der genannten Autoren miteinander und mit den unsrigen in Einklang zu bringen, zumal trotz der Uebereinstimmung in den Hauptsachen einzelne Abweichungen in der Auffassung bestehen.

Um zunächst einen etwas ausserhalb des Themas liegenden Punkt zu erledigen, so hat bezüglich der chromatolytischen Kerne von Riesenzellen (Arnold's indirecte Fragmentation) Foà ganz dieselben Resultate

---

[1]) Das Erscheinen der vorliegenden ausführlichen Veröffentlichung verzögerte sich aus äusseren Gründen.

[2]) Glycerinwasserextracte von Bakterien der Hühnercholera, Bacterium icterodes, Bacterium coli, Staphylococcus aureus.

beschrieben, wie wir p. 18. Roger und Josué fügen dem hinzu, dass sie dieselben Kernveränderungen sehr ausgesprochen gesehen haben bei Phosphorvergiftung, wie Trambusti sie bei Diphtherie gefunden hat. Hier würde es sich sonach wohl um einen örtlichen Tod dieser Zellen intra vitam handeln.

Die Riesenkernembolie findet ausführlichere Besprechung bei Foà, der sie bei allen seinen Versuchen (s. u.) mehr oder weniger ausgesprochen fand. Er spricht ebenfalls von einer Embolie von Riesenkernen, „denn es ist nicht sicher nachweisbar, dass das ganze Element fortgeführt wird; wenigstens ist der Transport des Kernhaufens als Embolus viel häufiger“. Abgesehen von der thatsächlichen Beobachtung in toto verschleppter Riesenzellen (s. o.) kommt also Foà zu demselben Schluss, wie wir. Auch darin stimmen wir ihm bei, dass die pathologischen Vorgänge bei diesen Verschleppungen nur Steigerungen eines normalen Vorganges sind. Er meint dann, sie hätten die vollständige und endgültige Zerstörung der Megakaryocyten zum Zweck. Die Zweckmässigkeit dieses Vorganges scheint mir nicht deutlich, sie könnten wohl ebenso gut im Mark zerfallen; ich möchte gerade das Passive, mehr Zufällige dieses Vorganges, wie es unsere Beobachtungen zeigen, in den Vordergrund stellen. Auch dass diese Elemente infolge der eigenartigen Circulationsverhältnisse im Mark ohne eigentliche Gefässzerreissungen in's Blut gelangen können, möchte ich betonen, da Foà es erklärt durch „die grosse Leichtigkeit, mit der die sehr dünnen Gefässe des Marks zerreissen können“.

Bezüglich der Einschlüsse von Leukocyten in Riesenzellen kommen Roger und Josué zu einer anderen Auffassung, als Foà. Sie beschreiben sie hauptsächlich nach Staphylokokkeninfection, ohne übrigens Foà zu erwähnen, der sie in reichlichem Maasse getroffen hatte bei Inanition durch Hunger, nach starken Aderlässen, nach Eiterungen, nach einer Verbrühung der Hinterbeine, nach Lecithininjectionen; vor Allem aber nach Injectionen von Bakterientoxinen. Roger und Josué meinen, die kleinen Zellen seien zweifelsohne in das Protoplasma der Riesenzellen eingedrungen, da diese nicht mit activer Bewegungsfähigkeit begabt schienen. Dann aber schildern sie ausdrücklich die eingeschlossenen Elemente als geschädigt, sie seien oft nur durch ein Kernfragment repräsentirt. Schädigungen der incorporirten Leukocyten (Schrumpfung des Kernes u. A.) beschreibt auch Foà und zieht daraus den gewiss näherliegenden Schluss, dass vielmehr die Riesenzellen der active Theil seien, dass es sich handle um eine Phagocytose von Phagocyten. Wenn ich hervorgehoben habe, dass man nicht immer den eingeschlossenen Elementen eine Schädigung ansehe, so kann ich auch aus meinem Material bestätigen, dass das sehr oft doch der Fall ist. Weshalb auch ich die Riesenzellen gerade auf Grund ihrer Eigenbewegungen für den activen Theil halte, habe ich oben gesagt. Dass in meinen Ver-

suchen diese Läsion der incorporirten Leukocyten nicht so sehr im Vordergrunde gestanden hat, wie anscheinend bei vielen Thieren Foà's, erkläre ich mir so, dass bei der allmählichen Resorption relativ schwach wirkender Substanzen aus dem injicirten Organbrei wohl die Leukocyten des Blutes nicht so schwer geschädigt werden, wie bei manchen Versuchen Foà's: bei der Injection von Bakteriengiften in die Blutbahn werden sie rasch und intensiv beeinflusst werden, bei ausgedehnter Verbrühung und beim Verhungern werden gewiss auch viele schwer geschädigt. Wenn Foà demnach eine endgiltige Zerstörung solcher Elemente in den Riesenzellen, eine Art Verdauung annimmt, so ist wohl kaum etwas dagegen zu sagen; nur scheint mir, dass das nicht immer der Fall zu sein braucht.

Auf diesen Zerstörungsprocess führt Foà auch Degenerationserscheinungen an den Riesenzellen selbst zurück, deren Protoplasma vorzugsweise dadurch zerstört werde, „dass sie ihre Aufgabe als Phagocyten im Uebermaass erfüllt" hätten. Diese Annahme erscheint mir deshalb nicht ganz sicher begründet, weil, wie Foà selbst ausdrücklich betont, auch ohne diesen Process durch besondere chemische Einflüsse analoge Schädigungen der Riesenzellen beobachtet werden (s. o.).

Doch das alles sind unwesentliche Differenzen; in der Hauptsache stimmen unsere Beobachtungen auf's Beste zu Foà's Ansicht, dass die Riesenzellen der active Theil sind.[1])

Das Auftreten von Normoblasten im Blut sahen Roger und Josué bei Infectionen mit Bacterium coli und Typhusbacillen.

Leukocytose wurde von ihnen sowie von Foà bei allen diesen Processen als eine wesentliche Erscheinung beobachtet. Ihr unmittelbarer Zusammenhang mit den Alterationen des Marks steht ja wohl jetzt auch ausser Zweifel. Aber über den Mechanismus ihrer Entstehung wenigstens im Anfang machen weder sie noch Foà nähere Angaben. Foà fasst die anfängliche Leukocytose, die der vorläufigen, oft sehr hochgradigen Hypoleukocytose folgt, ebenso auf, wie Ehrlich: sie entsteht durch die chemotactische Anziehung, die im Blute kreisende Stoffe auf die Leukocyten ausüben. Während wir nun aber annehmen, dass diese anfängliche Leukocytenemigration die Grundlage giebt für die Hyperämie, und die Hyperämie uns zunächst nichts ist als eine Ausfüllung des leergewordenen Platzes der Leukocyten mit Blut, erklärt Foà die Hyperämie durch Stauung. Er fand in den Bluträumen, besonders in den Venen granulirte Massen, am ersten Tage grob-, später feingranulirt oder homogen, am 10. Tage Fibrinnetze, und schliesst daraus, dass der Blutabfluss aus dem Mark gehemmt sei;

---

[1]) Uebrigens bilden Roger und Josué eine Riesenzelle ab (mittlere Zelle in Fig. 4), die wir entschieden als in amöboider Bewegung begriffen auffassen würden.

die Folge sei eine Congestion, die selbst zu Blutungen führe. Wir haben oben gleichfalls granulirte Massen erwähnt und sie gedeutet als Artefacte, entstanden durch Gerinnung eiweisshaltiger Flüssigkeit bei der Fixirung. Aber selbst zugegeben, dass diese Massen präformirte Plättchenthromben wären: muss nicht ein fast völliger Verschluss der weiten venösen Gefässe angenommen werden, wenn eine solche Stauung bewirkt werden soll? Und wenn dieser Verschluss da ist: wie kommen dann die vielen Leukocyten, ja, die grossen Riesenkerne und selbst ganze Knochenmarkbröckel zum Mark hinaus? Foà betont in seinen Arbeiten mehrfach ganz besonders, dass die durch Berührung mit den toxischen Stoffen geschädigten Leukocyten vorzugsweise im Mark angehäuft würden (zum Theil in den Riesenzellen), oft in sehr grosser Menge schon am ersten Tage: wie kommen die alle in's Mark, wenn die Circulation nicht eine lebhafte ist? Mir scheint, dass eine unbehinderte Blutcirculation sowohl für diese Processe, als für den Fettschwund und die spätere Wucherung der parenchymatösen Zellen Vorbedingung ist. Dass dabei hie und da Thromben vorkommen, soll damit gewiss nicht ausgeschlossen sein; ebensowenig bezweifle ich, dass bei Foà's Thieren Thrombosen zu Stande gekommen sind. Dass ihnen aber für die Entstehung der Hyperämie eine ausschlaggebende Bedeutung zukommt, das kann ich nach meinen Untersuchungen nicht glauben.

Die spätere Wucherung der parenchymatösen Elemente und der Fettschwund werden von Foà und von den französischen Autoren eingehend besprochen. Foà fand sie ausgeprägt nach 8 bis 10 Tagen, nachdem einer anfänglichen Anhäufung polynucleärer (abgenutzter) Leukocyten eine mehrtägige Zellarmuth im Mark gefolgt war. Während dieser Zellarmuth ein Absinken der anfänglichen Leukocytose entsprach, ging mit der Zellvermehrung eine erneute Leukocytose einher, die Foà als Folge dieser Neubildung (Ueberproduction) auffasst und secundäre oder productive nennt gegenüber der primären oder chemotaktischen Leukocytose.

Roger und Josué haben die Zunahme der Parenchymzellen in manchen Fällen schon früher eintreten sehen; sie haben das Verhältniss dieser Elemente zum schwindenden Fett sehr anschaulich dargestellt durch Tabellen, die den Gehalt des Markes an Wasser, an Fett, an Eiweiss und an unlöslichen Substanzen auf Grund chemischer Analysen enthalten. Bei Verwendung von Thieren in einem Alter, wo das Mark etwa 50% Fett enthält, sahen sie diese Zahl gesunken z. B. auf $9^1/_2$% am 3. Tage einer Staphylokokkenperitonitis, auf 4% am 11. Tage nach wiederholten intravenösen Injectionen abgeschwächter Culturen von Staphylokokken, ja, nach einer Injection von Diphtherietoxin am 9. Tage sogar auf 0,77%.

Die Zunahme der Zellen war allseitig, sie betraf die Normoblasten, die Eosinophilen, die Riesenzellen, vor allen Dingen aber bei allen In-

jectionen die neutrophilen (d. h. pseudoeosinophilen) Leukocyten und ihre Vorstufen, die analog granulirten Myelocyten. Nach Injection von Diphtherieheilserum trat jedoch die Vermehrung der Normoblasten ganz excessiv in den Vordergrund, so dass diese Zellen das Bild völlig beherrschten. Die Verfasser unterscheiden demnach eine neutrophile und eine normoblastische Reaction des Marks; die letztere hat ihre Analogie beim Menschen in Fällen von Infectionen, die mit Blutungen einhergehen, z. B. bei den hämorrhagischen Pocken, während bei der pustulösen Form — wie bei anderen Infectionen — die neutrophile Reaction in die Erscheinung tritt.

Damit habe ich das Gebiet der Reactionen des Marks beim Menschen berührt, über die Roger und Josué unter Benutzung der älteren Literatur einen werthvollen Ueberblick geben.

Es kann hier nicht meine Aufgabe sein, darüber ausführlich zu berichten. Nur das möchte ich erwähnen, dass zumal bei chronischen Infectionen (Tuberkulose), ausserdem bei fast allen Anämieen, das Mark Veränderungen zu zeigen pflegt, die den bei Kaninchen beobachteten auf das beste entsprechen: hochgradigen Reichthum an Parenchymzellen in Markabschnitten, die sonst beim Erwachsenen fast ausschliesslich Fett enthalten: im Diaphysenmark der langen Röhrenknochen.

Solche Beobachtungen, ferner die Thatsache der Coincidenz von Riesenkernembolie — oft auch Normoblastie — mit Leukocytose stärkeren Grades und andere Dinge mehr drängen zu dem Schluss, dass in der Pathologie des Knochenmarks und des Blutes beim Menschen ganz analoge Verhältnisse obwalten, wie bei den Experimenten an Thieren, so dass wir wohl hoffen dürfen, einen grossen Theil unserer Beobachtungen am Kaninchen für die menschliche Pathologie verwenden zu können. So denke ich, dass meine Beobachtungen über die Entstehung der Leukocytose, der Normoblastie, der Riesenkern- und der Knochenmarkgewebsembolie einen Beitrag zu liefern vermögen für die so überaus zahlreichen Fälle, wo beim Menschen dieselben Symptome, wenigstens zum Theil, zur Beobachtung gelangen.

Auch an dieser Stelle möchte ich meinem hochverehrten Chef, Herrn Geheimrath v. Mikulicz-Radecki, für die Erlaubniss danken, diese Arbeit im Laboratorium seiner Klinik ausführen zu dürfen, und meinem früheren Lehrer, Herrn Professor Lubarsch, für das freundliche, fördernde Interesse, das er meinen Arbeiten heute ebenso entgegenbringt, wie früher.

Literaturverzeichniss.

1) Lengemann, Ueber die Schicksale verlagerter und embolisirter Gewebstheile im thierischen Körper, I.-D., Rostock 1897, enthalten in: Zur Lehre von den Geschwülsten und Infectionskrankheiten, Lubarsch, Wiesbaden 1899, Bergmann.
2) Aschoff, Ueber capilläre Embolie von riesenkernhaltigen Zellen, Virch. Arch. Bd. 134.
3) Brieger und Uhlenhuth, Ueber Blut- und Organgifte, Deutsche med. W. 1898 Nr. X (und XI)
4) Heidenhain, M., Neue Untersuchungen über die Centralkörper und ihre Beziehungen zum Kern- und Zellenprotoplasma, Archiv f. mikr. Anat. Bd. 43.
5) Arnold, Beobachtungen über Kerne und Kerntheilungen in den Zellen des Knochenmarks, Virch. Arch. Bd. 93.
6) —, Weitere Beobachtungen über die Theilungsvorgänge an den Knochenmarkszellen etc., Virch. Arch. Bd. 97.
7) Demarbaix, Division et dégénerescence des cellules géantes de la moëlle des os, Cellule Bd. V 1889.
8) Stroebe, Ueber Kerntheilung und Riesenzellenbildung in Geschwülsten und im Knochenmark, Ziegl. Beitr. Bd. VII u. Bd. IX.
9) Foà. Beitrag zum Studium des Knochenmarks, Ziegl. Beitr. Bd. XXV 11 1899.
10) Lubarsch, Neue Beiträge zur Lehre von der Parenchymzellenembolie, in: Zur Lehre von den Geschwülsten und Infectionskrankheiten, Wiesbaden 1899, Bergmann.
11) Marwedel, Die morphologischen Veränderungen der Knochenmarkzellen bei der eitrigen Entzündung, Ziegl. Beitr. Bd. XXII.
12) Ehrlich und Lazarus, Die Anämie, I. Abtheilung, Nothnagel's Spec. Path. und Ther. Bd. VIII Th. 1 Heft 1.
13) Enderlen, Histologische Untersuchungen bei experimentell erzeugter Osteomyelitis, D. Z. f. Chir. Bd. LII.
14) Goldscheider und Jacob, Variationen der Leukocytose, Z. f. klin. Med. 25.
15) Zenoni, C., Ueber das Auftreten kernhaltiger rother Blutkörperchen im circulirenden Blut, Virch. Arch. 1895 Bd. 139.
16) Foà und Cesaris-Demel, Leucitosi e midollo delle ossa, Turin, Carlo Clausen, 1899.
17) Roger und Josué, La moelle osseuse à l'état normal et dans les infections, Paris, Masson, 1899.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel I und II.

Fig. 1. Aus einem normalen Kaninchenknochenmark. Triacidfärbung (mit verdünnter Lösung 12 Std.): Kerne grün, rothe Blutkörperchen braun, Leukocytengranula dunkelviolett (auf die distincte Darstellung der echten eosinophilen und der pseudoeosinophilen Granula — s. Fig. 18 — ist in diesen Uebersichtsbildern der technischen Schwierigkeit halber verzichtet). Rechts oben eine Capillare; wenig rothe Blutkörperchen, theils verstreut, theils in grösseren Gruppen. Fettzellen gross, rund. Zeiss 4, C.

Fig. 2. Aus dem Mark von Kan. XXV (19 Std. nach Leberbreiinjection). Triacid conc. 10 Minuten. Längliche Bluträume mit vielen Leukocyten im Blut; grossentheils mit dünner Wandung, stellenweise ohne Wand (s. Text). Fettzellen, wie bei 1. Zeiss 4, D.

Fig. 3. Aus dem Mark von Kan. XXVI (3 Tage nach der Injection). EHRLICH's Dreifarbgemisch. Fettzellen vielfach klein, wie geschrumpft. Leukocyten spärlich. Bluträume reichlich, enthalten im Wesentlichen Erythrocyten; Wandungen spärlich. ZEISS 4, C.

Fig. 4. Aus dem Mark von Kan. XXIII (8 Tage, cf. Text). Färbung, wie 1. Die Spalten zwischen den Zellen sind Artefacte. Keine Fettzellen. Sehr wenig Erythrocyten, sehr viele Leukocyten. Riesenzellen zum Theil ausgezogen, mit Leukocyten-Einschlüssen. ZEISS 4, C.

Fig. 5. Aus dem Mark von Kan. VII (26 Std.). Triacid, lange Färbung. Oben eine Capillare, links ein Blutraum, rechts eine Blutung; in beide ragen Riesenkerne ein.

Alle folgenden Figuren sind mit ZEISS 4 Immersion $^1/_{12}$ gezeichnet, 12, 16, 17 auf die Höhe des Präparats, die anderen auf die Tischplatte projicirt.

Fig. 6. Normale Riesenzelle mit durchbrochenem Hohlkugelkern. Triacid.

Fig. 7. Riesenzelle mit excentrischem, etwas hyperchromatischem [1]) Kern. Triacid.

Fig. 8. Dasselbe stärker ausgeprägt. Thionin-Eosin.

Fig. 9. Riesenkern. Triacid.

Fig. 10 und 11. Riesenzellen im Uebergang zum Riesenkern durch concentrischen Protoplasmaschwund und Hyperchromatose [1]) des Kerns. 10 Triacid, 11 Thionin-Eosin.

Fig. 12. Zwei noch zusammenhängende Riesenzellen mit Mitose des einen Kerns und Leukocyteneinschlüssen. Triacid.

Fig. 13. Riesenzelle in Mitose mit Einschluss eines kernhaltigen rothen Blutkörperchens. Kan. IV. Thionin-Eosin.

Fig. 14. Riesenzelle mit zerfliessendem Protoplasma. Dreifarbmischung.

Fig. 15. Riesenzelle mit sichelförmigen Vacuolen. Kan. VII. Triacid.

Fig. 16 und 17. Riesenzellen mit homogenen Gebilden im Protoplasma. Thionin-Eosin.

Fig. 18. Componirt aus einem Trockenpräparat nach EHRLICH von Kaninchenblut. Färbung mit Dreifarbmischung. Rothe Blutkörperchen, unten ein kernhaltiges (radförmiger Kern). Oben ein Lymphocyt. Rechts eine echte eosinophile Zelle, links ein pseudoeosinophiler Leukocyt.

---

[1]) Siehe Anm. p. 16.

II.

Ueber das Verhalten der Leukocytose bei der Pneumokokkenerkrankung der Kaninchen und Menschen.

Von

Dr. Charles Williamson
aus Cincinati (Vereinigte Staaten von Nordamerika).

Aus der medicinischen Klinik in Leipzig.

Die Untersuchungen über Phagocytose hatten METSCHNIKOFF [1]) zu der Ansicht geführt, dass es eine wichtige Aufgabe der weissen Blutkörperchen sei, den animalen Organismus gegen die Invasion von Mikroorganismen zu schützen. Die daraus erwachsene Vorstellung, dass die Leukocyten ganz allgemein bei der Heilung von Infectionskrankheiten eine hervorragende Rolle spielen, bekam eine weitere Stütze durch die Lehre v. JAKSCH's [2]), wonach sich die Prognose der croupösen Pneumonie bedeutend verschlechtert, wenn sich während der Fieberperiode keine Vermehrung der Leukocyten im kreisenden Blute vorfindet.

In der Folgezeit wurde noch eine scheinbar sehr beweiskräftige Thatsache gefunden, welche theils unter Beibehaltung, theils unter Umgehung der METSCHNIKOFF'schen Phagocytentheorie erklären sollte, auf welche Weise die den Leukocyten zugeschriebene Schutzwirkung zu Stande kommen könnte. Man hat nämlich nachgewiesen, dass den Leukocyten ausserhalb des lebenden Körpers eine deutliche baktericide Kraft zukommt (BRIEGER, KITASATO und WASSERMANN, H. BUCHNER,

---

[1]) EL. METSCHNIKOFF, Virchow's Arch. 96 p. 177. — Biolog. Ctrlbl. III 1883 p. 562. — Ferner in CLAUS, Arbeiten aus dem zool. Inst. zu Wien V p. 141. — Pathologie comparée de l'inflammation 1892.

[2]) v. JAKSCH, Centralbl. f. klin. Med. 1892 5.

DENYS und seine Schule, HAHN, DÄUBLER[1]) u. A.). Freilich fehlt uns vorläufig jede Vorstellung sowohl darüber, inwieweit die im Reagensglasversuch zweifellos nachgewiesenen antibakteriellen Kräfte der weissen Blutkörperchen auch innerhalb des lebenden Organismus wirksam sind, wie auch darüber, welcher Antheil ihnen gegebenen Falles an den sicher sehr mannigfaltigen Abwehrmaassregeln des Körpers gegen Infectionskrankheiten zukommt. Ferner kann uns die blosse Thatsache, dass bei der croupösen Pneumonie und noch einigen anderen acuten Infectionskrankheiten das Blut sehr häufig mit Leukocyten überschwemmt wird, nicht darüber aufklären, ob die vermehrte Einschwemmung der weissen Blutkörperchen in's Blut, die Hyperleukocytose nöthig ist, damit die bakterienfeindlichen Kräfte der Leukocyten in Action treten können. Der Beweis dafür, dass die Vermehrung der Leukocyten im circulirenden Blut einen wesentlichen Factor unter den Schutzmaassregeln des Organismus gegen manche Infectionskrankheiten bildet, ist überhaupt noch nicht einwandsfrei erbracht.

Man muss es deshalb auch als verfrüht ansehen, wenn die Anhänger der Theorie von der Schutzkraft der Leukocyten glauben, durch eine arteficielle Steigerung der Leukocytose die Prognose solcher Infectionskrankheiten, die gewöhnlich mit Vermehrung der weissen Zellen im kreisenden Blute einhergehen, zu verbessern (so v. JAKSCH [l. c.], JACOB[2])). Wir werden auf diese Versuche später zurückkommen.

Will man in der Beurtheilung der hier berührten Fragen weiterkommen, so erscheint es mit Rücksicht auf die grossen Unterschiede, welche die Leukocytose bei den verschiedenen Infectionskrankheiten zeigt, ganz unerlässlich, dass man vorläufig auf einen verallgemeinernden Standpunkt verzichtet und zunächst jede einzelne Infectionskrankheit für sich studirt. Dies ist aber selbst für den Typus der mit Leukocytenvermehrung einhergehenden Infectionskrankheiten, für die Infection mit dem Pneumococcus FRÄNKEL-WEICHSELBAUM, noch keineswegs genügend durchgeführt. So besitzen wir z. B. nur ganz spärliche Angaben über die wichtige Frage, unter welchen Bedingungen sich bei der Pneumokokkenkrankheit die verschiedenen hier vorkommenden Grade von Leukocytose entwickeln. Dahin gehört die Erkenntniss, dass die Höhe des Fiebers bei der menschlichen Pneumonie ohne Einfluss auf die Zahl der im Blute kreisenden Leukocyten ist (HALLA[3]), RIEDER[4])). Dagegen steht nach v. LIMBECK[5]), sowie

---

[1]) Literaturzusammenstellung siehe bei DÄUBLER, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenkde. I. Abth. XXV p. 129.

[2]) JACOB, Ztschr. f. klin. Med. XXX 1896 p. 447. — Ztschr. f. klin. Med. XXXII 1897 p. 466.

[3]) HALLA, Ztschr. f. Hlkde. 1883.

[4]) RIEDER, Beitr. z. Kenntniss d. Leukocytose, 1892.

[5]) v. LIMBECK, Ztschr. f. Hlkde. 1890.

Monti und Berggrün[1]) die Höhe der Leukocytose im geraden Verhältniss zur Ausdehnung der pneumonischen Infiltration. Diese letztere Angabe mag für geheilte Fälle richtig sein, erleidet aber gewiss dann zahlreiche Ausnahmen, wenn die Krankheit letal endigt.

Auch die von v. Jaksch (l. c.) aufgestellte Regel, dass das Fehlen der Leukocytenvermehrung bei der Pneumonie eine wesentliche Verschlechterung der Prognose bedeutet, ist nur in dieser Beschränkung richtig. Schon die Umkehrung der Regel in dem Sinne, dass sich bei sehr starker Vermehrung der weissen Blutkörperchen die Prognose besonders günstig gestaltet, ist nicht zutreffend (vergl. Sadler[2]), Cabot[3])). Etwas mehr Einsicht scheint die von Tchistovitch[4]) experimentell gefundene Thatsache zu gewähren, dass die Infection mit virulenteren Pneumokokken eine geringere, diejenige mit weniger virulenten Pneumokokken eine beträchtlichere Steigerung der Leukocytose hervorzurufen pflege.

Damit sind die Angaben der Literatur über die Bedingungen, welche auf die Gestaltung der Leukocytencurve bei der Pneumokokkeninfection von Einfluss sind, erschöpft.

Auf Veranlassung von Dr. Pässler stellte ich mir daher die Aufgabe, diese Bedingungen einem genaueren Studium zu unterwerfen. Es sollte speciell festgestellt werden, ob der Verlauf der Leukocytencurve bei der Pneumokokkeninfection eine gewisse Gesetzmässigkeit aufwiese, eventuell ob sich zwischen der Leukocytose und den allgemeinen Krankheitserscheinungen eine engere Beziehung auffinden liesse.

Wir inficirten zu dem Zwecke Kaninchen, da diese Thiere bekanntlich in gleicher Weise wie der Mensch mit Leukocytoseveränderungen auf die Pneumokokkeninfection reagiren. Das Thierexperiment bot dabei gegenüber der Untersuchung des kranken Menschen den Vortheil, dass wir die Krankheit von Anfang an und unbeeinflusst durch therapeutische Maassnahmen beobachten konnten. Ferner war es so möglich, eine grosse Anzahl von Fällen zu vergleichen, welche mit Infectionsmaterial von gleicher Menge und gleicher Virulenz geimpft waren. Um die Versuchsbedingungen möglichst gleichartig zu gestalten, wurden für die einzelnen Reihen Kaninchen von annähernd demselben Gewicht, womöglich derselben Rasse benutzt. Ferner verwandten wir ein hochvirulentes Infectionsmaterial, dessen Virulenz sich durch wiederholte Passage des Kaninchenkörpers nicht mehr erkennbar steigern, wohl aber äusserst constant erhalten liess. Die eben noch sicher tödtliche Dosis dieses Giftes (meist sieben mittelgrosse Platinösen einer etwa

---

[1]) Monti und Berggrün, Arch. für Kinderheilkde. XVII 1.
[2]) Fortschr. der Med. 1892.
[3]) Cabot, Boston med. Journ. 1893 March. 22.
[4]) Annales de l'Institut Pasteur 1891 p. 450.

24stündigen Bouilloncultur) wurde den Thieren in eine Hauttasche des Rückens verimpft. So war es möglich, längere Zeit hindurch eine grössere Anzahl von Kaninchen zum Versuch zu bekommen, welche in denkbar gleichwerthigster Weise mit Pneumokokken inficirt waren.

Unsere erste Aufgabe musste es nun sein, den Verlauf der Leukocytencurve vom Krankheitsbeginn bis zum Tode möglichst vollständig festzustellen. Verzichtet haben wir nur auf eine Untersuchung derjenigen Schwankungen der Leukocytose, welche nach Angabe mancher Autoren unmittelbar nach Einverleibung des Infectionsmaterials in den Thierkörper vorkommen, und die wahrscheinlich als eine Folge der bei der Impfung mit den Thieren vorgenommenen Manipulationen aufzufassen sind. Sie kommen für die Pathologie der an die Impfung sich anschliessenden Infectionskrankheit wohl nicht in Betracht.

Wir zählten demgemäss die Leukocyten zuerst vor der Infection, dann wieder 2 bis 4 Stunden nach der (subcutanen) Injection, um die Bestimmungen weiterhin in etwa den gleichen Zwischenräumen zu wiederholen. Zog sich die Krankheit über mehrere Tage hin, so waren in den späteren Perioden nur seltenere Zählungen erforderlich, da sich die Zahlen der weissen Blutkörperchen dann nur noch langsam änderten.

Die so erhaltenen Resultate waren Folgende: Die Leukocytencurve begann mit einem ziemlich steilen Anstiege, um bald darauf wieder zu sinken; sie unterschritt dann die vor der Infection innegehabte Höhe um ein beträchtliches, um schliesslich bis zum Tode des Thieres nur noch verhältnissmässig geringe Schwankungen zu zeigen. Zur Demonstration dieses Verhaltens vergleiche man einige beliebig ausgewählte Versuchsprotokolle (z. B. Kaninchen Nr. 1, 7, 27, s. Anhang). Die absolute Zahl der im Blute kreisenden Leukocyten schwankte bei den verschiedenen Thieren schon vor Beginn des Versuches beträchtlich. Auf diesen für die Beurtheilung der später erhaltenen Zahlen wichtigen Umstand haben bereits frühere Beobachter hingewiesen.[1]) Bei den von uns benutzten Kaninchen schwankte die Leukocytenzahl im gesunden Zustand zwischen 5500 und 12 500. Alle dazwischen liegenden Werthe kamen ziemlich gleichmässig häufig vor (vergl. Tabelle I).

Betrachten wir nun die Leukocytencurve der Kaninchen nach der Pneumokokkeninfection etwas genauer, so finden wir, dass im Einzelnen zahlreiche Variationen und Abweichungen von dem oben geschilderten gewöhnlichen Verlauf vorkommen.

Zunächst fielen die Steigerungen der Leukocytose bei den einzelnen Pneumokokkenthieren unter sonst ganz gleichen Versuchsbedingungen sehr verschieden hoch aus. Die Vermehrung der weissen Blutkörperchen betrug auf der Höhe der Leu-

---

[1]) Goldscheider und Jacob, Ztschr. f. klin. Med. XXV 1894 p. 373.

kocytose bei 4 unter 32 Thieren mehr als 10000, bei 7 Thieren 5500 bis 10000, bei 6 Thieren mehr als 2000 bis 5000, bei 8 Thieren nur 1000 bis 2000. Viermal gelangte eine deutliche Steigerung überhaupt nicht zur Beobachtung und dreimal hatte die Zahl der weissen Blutkörperchen schon bei der ersten Zählung nach der Infection zu sinken begonnen (vergl. Tabelle II). Bei den letzterwähnten Fällen kann natürlich nie mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass eine sehr kurz dauernde Steigerung der Luekocytose, welche zwischen zwei aufeinanderfolgende Zählungen fiel, der Beobachtung entgangen ist.

Es lag nahe zu vermuthen, dass der Grad der nach der Impfung sich entwickelnden Leukocytosesteigerung in einem Zusammenhange mit der Zahl von weissen Blutkörperchen stünde, die sich vor der Infection im kreisenden Blute fanden. Nach unseren Beobachtungen besteht eine solche Beziehung durchaus nicht. Wir beobachteten wenigstens ein sehr starkes Ansteigen der Curve bei Thieren mit niedrigen, geringes, oder gar kein Ansteigen bei Thieren mit hohen Anfangszahlen und umgekehrt. Als Beispiel sei angeführt, dass bei Kaninchen Nr. 27 mit der niedrigen Leukocytenzahl von 5500 vor der Infection die Steigerung 13500 betrug, bei Kaninchen Nr. 46 mit der ebenfalls niedrigen Anfangszahl von 7000, dagegen nur 500 Leukocyten. Bei Kaninchen Nr. 11 und Nr. 10 mit den hohen Anfangszahlen 12500 und 12000 war die Steigerung wiederum in dem einen Falle sehr hoch (+ 23000), im zweiten nur ganz gering (+ 500). Vergl. hierzu auch Tabelle I. Die Dauer der durch die Infection erzeugten Hyperleukocytose war bei unseren Versuchsthieren in der Regel keine sehr lange; oft war sie schon wenige Stunden nach ihrem Auftreten wieder vorüber. Danach zu urtheilen, was uns vom Verlauf der Leukocytencurve bei der croupösen Pneumonie des Menschen bekannt ist, dürfen wir vermuthen, dass das gleichmässig rasche Verschwinden der Hyperleukocytose als Folge der hohen Virulenz des von uns benutzten Impfmaterials gelten darf. Damit stimmen auch die oben erwähnten experimentellen Ergebnisse von Tchistovitch (l. c.) gut überein.

Was die Zeit des Auftretens der Hyperleukocytose betrifft, so ergab die Berechnung, dass sich der Gipfel einer Durchschnittscurve etwa vom Ende der 3. bis zum Ende der 4. Stunde nach der Injection erstreckte. Grossen Werth dürfen wir aber dieser Durchschnittszahl nicht beimessen, da die Abweichungen in den einzelnen Fällen zum Theil recht beträchtliche waren. So wurde die höchste Steigerung bei Kaninchen Nr. 7 schon nach ca. $1^1/_2$, bei Kaninchen Nr. 1 etwa nach $11^1/_2$ Stunden beobachtet.

Bei unseren mit letaler Pneumokokkendosis geimpften Kaninchen folgte auf die Vermehrung der weissen Blutkörperchen

im kreisenden Blute fast ausnahmslos eine Verminderung, eine Hypoleukocytose. Dieselbe erreichte in den meisten Fällen solche Grade, dass nur noch 3000 bis 1000 Leukocyten im Cubikmillimeter vorhanden waren. Abweichungen kamen in dieser Beziehung seltener vor und waren im Allgemeinen geringer als beim Auftreten der Hyperleukocytose. So wurden ausnahmsweise noch niedrigere Leukocytenzahlen als 1000 gefunden (bei Kaninchen Nr. 39 600 im Cubikmillimeter) während umgekehrt in sechs Fällen die Curve nicht unter je 3500 (Nr. 16), 4500 (Nr. 42), 5000 (Nr. 7), zweimal 6500 (Nr. 2 und Nr. 14) und einmal sogar 12 000 (Nr. 11) Leukocyten im cmm herunterging, ohne dass sich eine Ursache für dieses abweichende Verhalten auffinden liess. Inwieweit bei Kan. Nr. 10 das weitere Absinken der Leukocytose unter 5000 durch eine bei der Obduction festgestellte Eiterung verhindert wurde, muss dahingestellt bleiben, da, wie eben erwähnt, ein gleiches Verhalten der Leukocytencurve mehrfach auch dann beobachtet wurde, wenn sich nirgends im Körper ein localer Eiterungsprocess nachweisen liess.

Vergleicht man den Grad der tiefsten im Krankheitsverlauf aufgetretenen Verminderung mit der Höhe der vorausgegangenen Vermehrung der Leukocyten, so lässt sich ein bestimmtes gesetzmässiges Verhältniss zwischen beiden extremen Werthen aus unseren Zahlen nicht ableiten. Während z. B. bei Kaninchen Nr. 13 nach einer Vermehrung von 9500 auf 11 500, also um 2000 Leukocyten, eine Hypoleukocytose von 1500 folgte, betrug bei Kaninchen Nr. 2 nach einer Vermehrung von 8500 auf 10 500 (ebenfalls + 2000) die niedrigste Ziffer 6500 w. Bl. im cmm. Bei Kaninchen Nr. 9 dagegen zeigte die Leukocytenzahl zunächst die beträchtliche Steigerung von 7500 auf 18 000 (+ 10 500), und sank dann auf 1500, bei Kaninchen Nr. 14 stieg sie in ähnlichem Grade von 7500 auf 14 500 (+ 7000), sank dann aber nur auf 6500 herab. Bei den vier Thieren, bei welchen, wie schon erwähnt, eine Leukocytenvermehrung überhaupt nicht beobachtet wurde, schwankten die niedrigsten Werthe der Hypoleukocytose in denselben Grenzen, wie bei den übrigen Pneumokokkenthieren.

Ebensowenig, wie sich zwischen dem Grad der höchsten Vermehrung und der stärksten Verminderung der Leukocytenzahl Beziehungen feststellen liessen, war eine Gesetzmässigkeit zwischen dem tiefsten Grad der Hypoleukocytose und der Leukocytenzahl vor der Infection zu erkennen. Thiere mit den fast gleich hohen Anfangszahlen von 12 000 (Kan. Nr. 7) und 11 000 (Kan. Nr. 41) weisen später als niedrigste Ziffern einmal 5000, das andere Mal 1000 auf, und dieselben Differenzen finden wir bei Thieren, deren individuelle Leukocytose zu den niedrigsten unserer Beobachtungsreihe zählte. So sank bei Kaninchen Nr. 14 mit der niedrigen Anfangszahl 7500 die Leukocytose nur

auf 6500, bei Kan. Nr. 39 mit der Anfangszahl 5500 dagegen auf 600. Auch hier also eine vollkommene Regellosigkeit der zahlenmässigen Beziehungen!

Das Absinken der Leukocytose unter den vor der Impfung gefundenen Werth erfolgte meist erst eine grössere Anzahl von Stunden (20—24 Std.) nach der Infection, in einzelnen Fällen wurde es dagegen schon sehr früh, 2—$3^1/_2$ Std. post infectionem beobachtet. Der niedrigste Stand der Hypoleukocytose wurde nur ganz ausnahmsweise und dann auch nur wenig früher als gegen Ende des ersten Krankheitstages erreicht, meist waren 40 Std. und mehr verflossen.

Ein stärkeres Wiederansteigen der Leukocytencurve gegen das Lebensende hin, eine, wenn man so will, „agonale Hypoleukocytose", wurde ein einziges Mal, bei Kaninchen Nr. 14, beobachtet; hier wurden unmittelbar vor dem Tode 12 500 weisse Blutkörperchen gezählt. Allerdings hatte vorher auch keine eigentliche Hypoleukocytose bestanden. Der Grund für dieses eigenthümliche Verhalten konnte nicht gefunden werden. Gewiss hatte es mit der Agone als solcher nichts zu thun, wir hätten sonst ähnliche Befunde viel häufiger antreffen müssen.

Eine mässige Zunahme der Leukocyten im Blute, nachdem ihre Zahl vorher bereits unter die Norm gesunken war, zeigte nur noch ein zweites Thier (Nr. 7). Auch hier war die vorausgegangene Hypoleukocytose sehr gering, die Leukocytencurve war nie unter den Werth von 5000 gesunken. Bei einigen weiteren Kaninchen schwankte die Leukocytenzahl noch etwas, nachdem sie ihren tiefsten Stand erreicht hatte. Dabei stieg die Curve bis um 1000 w. Bl. pro cmm wieder an, erreichte aber nie auch nur annähernd die vor der Infection gefundenen Werthe.

Es galt nun festzustellen, ob sich zwischen dem Verlauf der Leukocytose und dem allgemeinen Krankheitsverlauf bei den Pneumokokkenkaninchen irgend welche, besonders zeitliche Beziehungen, auffinden liessen. Hier interessirte zunächst das Verhalten des Fiebers. Ein Vergleich der Curven zeigt, dass das Absinken der Leukocytenzahl und das Absinken der Körpertemperatur im Collaps in durchaus keiner zeitlichen Beziehung zu einander stehen. Die Temperatur schwankte zu der Zeit, wo die Hypoleukocytose beginnt, um ihre höchsten Werthe, oder ist sogar noch im Ansteigen begriffen. Einzelheiten über dieses Verhalten sind aus den im Anhang mitgetheilten Versuchsprotokollen ohne Weiteres ersichtlich (vergl. z. B. Kaninchen Nr. 31, 46).

Bei der prognostischen Bedeutung, welche dem Verhalten der Leukocytose bei der Pneumonie des Menschen zukommt, musste es ferner von grossem Interesse sein, die verschiedene Lebensdauer der

einzelnen gleichwerthig inficirten Thiere mit dem Verlauf ihrer Leukocytencurven zu vergleichen. Wenn die Anschauung richtig wäre, dass man in der Hyperleukocytose ein äusserst wirksames Kampfmittel des Organismus gegen die Schädigung durch die Pneumokokkeninfection zu erblicken hat, so wäre zu vermuthen, dass diejenigen Thiere der Infection am längsten zu widerstehen vermöchten, die es zu einer sehr hohen oder langdauernden Vermehrung der weissen Blutkörperchen bringen. In Tabelle III finden sich die Versuchsthiere nach Maassgabe der Höhe der bei ihnen beobachteten Hyperleukocytose geordnet. Wie man sieht, war die Lebensdauer nach der Infection bei den im Anfang der Tabelle stehenden Thieren, die es zu einer Hyperleukocytose überhaupt nicht gebracht haben, durchschnittlich genau so lang, wie bei den am Ende der Reihe aufgeführten Thieren, bei denen die Vermehrung der im Blute kreisenden weissen Blutkörperchen die höchsten Werthe erreicht hat. Die Thiere mit der kürzesten (Nr. 39) wie mit der längsten Lebensdauer (Nr. 10) finden wir dicht nebeneinander in der Mitte der Reihe.

Ein Einfluss der Leukocytose auf den Krankheitsverlauf ist also unter den von uns gewählten einfachen Versuchsbedingungen nicht nachweisbar. Wir können demnach auch nicht annehmen, dass das Erscheinen einer grösseren oder geringeren Zahl von Leukocyten im Blut einen maassgebenden Factor unter den dem Körper gegen unsere Infectionskrankheit zur Verfügung stehenden Abwehrmitteln bildet.

Man könnte hier einwenden, dass es bei der Beurtheilung der Hyperleukocytose als Schutzmaassregel nicht so sehr auf die absolute Zahl als vielmehr auf den Grad der nach der Infection auftretenden Vermehrung der im Blute kreisenden Leukocyten ankommt. Tabelle II zeigt, dass auch unter Berücksichtigung dieses Einwands nicht der geringste Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und Hyperleukocytose bei den einzelnen Kaninchen besteht. Von Thieren, welche der Infection mit unserem Material innerhalb der ersten 24 Stunden erlegen sind, zeigten die einen gar keine, die anderen eine Vermehrung um mehr als 10000 Leukocyten. Dieselben Differenzen in der Entwicklung der Leukocytose wurden bei Thieren mit der längsten von uns beobachteten Krankheitsdauer, die sich über 3 Tage und mehr erstreckte, gefunden. Ein Blick auf die Rubriken in Tabelle II und III, welche das Körpergewicht der Kaninchen angeben, zeigt überdies, dass die unvermeidlichen Gewichtsdifferenzen zwischen unseren einzelnen Versuchsthieren in den von uns innegehaltenen Grenzen keinen Einfluss auf die Gestaltung der hier mitgetheilten Resultate haben.

Ebensowenig, wie sich ein günstiger Einfluss der Leukocytenvermehrung auf den Krankheitsverlauf feststellen liess, konnten wir eine

ungünstige Wirkung erkennen, wenn die nach der Hyperleukocytose folgende Verminderung der weissen Blutkörperchen besonders frühzeitig in Erscheinung trat. Allerdings wurden, wie schon erwähnt, die stärkeren Grade der Hypoleukocytose in der Regel erst längere Zeit nach der Infection beobachtet, d. i. gewöhnlich gleichbedeutend mit einer kurzen Zeit vor dem Tode; ausnahmsweise haben wir jedoch die Leukocytenzahl auch schon 2 Tage ante mortem auf 2000 herabgehen und sich auf diesem niedrigen Niveau halten sehen (Kaninchen Nr. 32). Demnach kann die ungenügende Zahl der im Blute kreisenden Leukocyten ebenfalls nicht den Ausschlag dafür geben, dass die Thiere der Pneumokokkeninfection besonders rasch erliegen.

So führen alle bisher geschilderten Beobachtungen zu dem übereinstimmenden Resultat, dass die Leukocytencurve und der gesammte Krankheitsverlauf bei den mit Pneumokokken inficirten Kaninchen in weitem Maasse voneinander unabhängig sind. Wir dürfen daraus wohl die Warnung entnehmen, dass man bei Pneumokokkenkaninchen eine etwaige Verlängerung der Lebensdauer nach Injection von leukocytoseerregenden Mitteln (Jacob l. c.) nur mit allergrösster Vorsicht dahin deuten soll, dass die Lebensverlängerung die Folge der durch die Injection bedingten Steigerung der Leukocytose gewesen sei.

Wir haben nun ferner den Verlauf der Infection bei unseren Versuchsthieren noch genauer in der Weise verfolgt, dass wir festzustellen suchten, wann die Pneumokokken begannen, in der Blutbahn aufzutreten. Zu diesem Zwecke wurde jedesmal gleichzeitig mit den Leukocytenzählungen mit einer sterilen, scharf abgebrochenen Glaspipette Blut aus der Ohrvene des Kaninchens entnommen und dasselbe direct in Nährbouillon übertragen. Bei der Wahl des flüssigen Nährbodens mussten wir zwar darauf verzichten, die jeweilige Zahl der in einem gewissen Quantum Blut enthaltenen Keime zu bestimmen. Wir haben trotzdem diesen Weg eingeschlagen, weil Dr. Pässler früher die Erfahrung gemacht hatte, dass aus dem Blut von Pneumokokkenthieren, namentlich wenn es in einem verhältnissmässig frühen Krankheitsstadium verimpft wurde, auf festen Nährböden mitunter noch keine Colonieen angingen, während sich in Bouillon bereits Bakterien entwickelten.

Dass die von uns angewandte Methode Anspruch auf grosse Zuverlässigkeit machen kann, ergiebt sich daraus, dass wir die Pneumokokken meist schon sehr kurze Zeit nach der Localinfection aus dem Blute züchten konnten, während andrerseits Verunreinigungen mit fremden Keimen nur ganz selten zur Beobachtung kamen.

Bei 31 Kaninchen haben wir so das Blut in sieben Fällen bereits

innerhalb der 3. Stunde nach der subcutanen Impfung pneumokokkenhaltig gefunden, elf Mal gelang der Nachweis in der 4. Stunde, neun Mal in der 5. Stunde. Bei vier weiteren Kaninchen war das Blut einmal nach Ablauf von 6 Stunden, einmal in der 12. und zwei Mal in der 13. Stunde noch bakterienfrei. Vergl. Tabelle IV. (Bei jedem Kaninchen ist die Zeit des Auftretens der Pneumokokken im Blute in der Weise vermerkt, dass sich zuerst die Zeit der letzten steril gebliebenen, daneben die Zeit der ersten erfolgreichen Abimpfung findet.)

Bei diesen Versuchen machten wir zweimal die merkwürdige Beobachtung, dass die Pneumokokken, nachdem sie bereits durch Züchtung im Blute nachgewiesen waren, für einige Zeit wieder daraus verschwanden (Kaninchen Nr. 14 und Nr. 37).

Wir haben versucht, die Ursache dieses Verhaltens zu ermitteln. Es erschien uns, wenn auch wenig wahrscheinlich, so doch möglich, dass die winzigen, activ nicht beweglichen Mikroorganismen an irgend einer Stelle der Blutbahn in den Organen retinirt würden. Wir haben deshalb einer Reihe von Kaninchen (Nr. 20—23) je 0,2 ccm Pneumokokkenbouillon in die Ohrvene injicirt, dann in Zwischenräumen von jeweils nur wenigen Minuten der Randvene des anderen Ohres Blut entnommen und in Bouillonröhrchen verimpft. Wir konnten in jedem Falle bereits aus der ersten, $2^1/_2$ bis 4 Minuten post infectionem entnommenen Blutprobe, und ebenso aus allen folgenden die Pneumokokken wieder züchten. Wir glauben daraus schliessen zu dürfen, dass für die einmal in die Blutbahn gelangten Pneumokokken ein Hinderniss nicht bestehen kann, welches ihre Verbreitung mechanisch, etwa nach Art eines Filters hemmte. Man muss wohl vielmehr annehmen, dass in den Fällen, wo die Pneumokokken nach der ersten Einschwemmung noch einmal aus der Blutbahn verschwanden, die bakterienfeindlichen Kräfte des Butes stark genug waren, um die Entwicklungsfähigkeit der zunächst wenig zahlreichen Eindringlinge zu schädigen.

Dass übrigens in dem Augenblick, wo die Pneumokokken von dem localen Infectionsherd aus in die Blutbahn eindringen, die antibakteriellen Kräfte des lebenden Blutes noch nicht erschöpft oder wirkungslos geworden sind gegenüber der durch Anpassung gesteigerten Entwicklungsenergie der Mikroorganismen, scheint durch eine andere von uns häufig gemachte Beobachtung bestätigt zu werden. Wir haben von der mit Blut geimpften Bouillon regelmässig Ausstriche auf schräg erstarrte Glycerinagarröhrchen gemacht, um die Reinheit der angegangenen Culturen zu controliren. Dabei fiel es auf, dass die Wachsthumsenergie der Pneumokokken, wie schon erwähnt, speciell auf Agar, aber auch in Bouillon eine sehr viel geringere war, wenn das Impfmaterial aus einer frühen Krankheitsperiode stammte, als wenn aus dem Blut derselben

Thiere zu einer späteren Zeit gezüchtet wurde. Die Colonieen der ersten erfolgreichen Abimpfung blieben meist klein und durchsichtig gegenüber dem viel üppigeren Wachsthum der Pneumokokken aus späteren Krankheitsperioden. Es kam sogar öfter vor, dass es überhaupt nicht glückte, die aus dem Kaninchenblut zuerst in Bouillon erhaltenen Pneumokokken auf den festen Nährboden zu übertragen. Die Glycerinagarröhrchen blieben dann vollkommen steril.

Die Beobachtung, dass Pneumokokken aus verschiedenen Krankheitsperioden eine verschiedene Wachsthumsenergie bei der Uebertragung auf künstliche Nährböden aufwiesen, veranlasste uns weiterhin die Frage aufzuwerfen, ob vielleicht auch andere Lebenseigenschaften, speciell die Virulenz der Pneumokokken, im Verlaufe der Infection entsprechenden Schwankungen unterworfen sei.

Zur Entscheidung dieser Frage haben wir ebenfalls eine Reihe von Versuchen angestellt. Wir benutzten dazu gleichfalls einen Pneumokokkenstamm, dessen Virulenz sich durch wiederholte Passage des Kaninchenkörpers nicht mehr steigern liess. Mit der eben sicher tödtlichen Dosis (7 Oesen) einer 24stündigen Bouilloncultur, welche wir direct aus dem Thierkörper, das eine Mal auf der Höhe des vollentwickelten Krankheitsbildes, das andere Mal unmittelbar nach dem durch die Pneumokokkensepsis erfolgten Tode gewonnen hatten, wurden je zwei Kaninchen von annähernd gleichem Gewicht, möglichst von gleichem Wurfe, geimpft. Sodann wurde bei diesen Thieren in gewöhnlicher Weise nach den zuerst in's Blut übertretenden Bakterien gefahndet.

Mit den hierbei zuerst wieder erhaltenen Culturen wurden unter genau den gleichen Versuchsbedingungen abermals zwei Kaninchen, möglichst wieder vom gleichen Wurf wie die ersten, inficirt, und auch bei diesen der Zeitpunkt bestimmt, wo sich die ersten Pneumokokken aus dem Blute züchten liessen. Bei sämmtlichen Thieren wurde die Zeit festgestellt, welche zwischen der Impfung und dem durch die Pneumokokkensepsis herbeigeführten Tode verging.

Die Versuche führten bei mehrfacher Wiederholung (im Ganzen wurden für diesen Zweck 30 Kaninchen geimpft, s. Tab. V) zu dem übereinstimmenden Resultat, dass ein Unterschied in der Virulenz der verschiedenen zur Impfung benutzten Pneumokokkenculturen nicht vorhanden war. Die im frühesten Krankheitsstadium aus dem Kaninchenblut gezüchteten Bakterien, deren Entwicklungsfähigkeit bei Uebertragung auf künstliche Nährböden, speciell auf Agar so empfindlich geschädigt war, hatten von ihrer Virulenz gegenüber den auf Agar üppig wachsenden, auf der Höhe der Krankheit oder unmittelbar post mortem aus dem Blute gezüchteten Pneumokokken nichts eingebüsst.

Zur Controle wurde die Virulenz jeder der verschiedenen Pneumokokkenculturen auch an weissen Mäusen geprüft. Diese Thiere wurden

mit je 2 Oesen der 24stündigen Bouillonculturen unter die Haut der Schwanzwurzel geimpft. Unterschiede in der Virulenz sind auch bei dieser Prüfung nicht hervorgetreten (s. Tab. VI).

Wir dürfen danach annehmen, dass die vorübergehende Schädigung, welche die Pneumokokken bei ihrem Eindringen in die Blutbahn des Kaninchens erfahren, speciell ihre Wachsthumsenergie betrifft, während die Virulenz durch die bakterienfeindlichen Kräfte des lebenden Kaninchenblutes unbeeinflusst bleibt.

Kehren wir zur Betrachtung unserer Hauptversuchsreihe zurück. Wir haben weiter bei der Beobachtung der inficirten Thiere zu ermitteln versucht, welchen unmittelbaren Einfluss die Entwicklung der Pneumokokkensepsis auf das allgemeine Verhalten des Kaninchenorganismus ausübt. Eine ausgesprochene Veränderung im Befinden der Thiere liess sich dabei nicht constatiren. Vor Allem schlossen sich Collapserscheinungen nie unmittelbar an die Invasion der Pneumokokken in die Blutbahn an. Die Fiebertemperatur war zu der Zeit, wo sich die ersten Pneumokokken im Blut zeigten, oft erst im Beginn ihres Anstiegs begriffen, sie hatte nur in Ausnahmefällen schon die Akme erreicht, und blieb auch dann noch eine verschiedene, oft ziemlich lange Zeit bestehen.

Ein Vergleich der gesammten Krankheitsdauer mit der Zeit, welche zwischen Impfung und beginnender Generalisation der Pneumokokken auf dem Wege der Blutbahn bei den einzelnen Kaninchen verging, zeigte, dass bei denjenigen Thieren, welche am raschesten der Infection erlagen, die Pneumokokken zwar durchschnittlich etwas früher im Blute auftraten, als bei den langsamer zu Grunde gegangenen Kaninchen. Die Zeitunterschiede waren jedoch so gering, und die Ausnahmen so beträchtlich, dass es kaum angängig erscheint, eine Regel aus diesem Verhalten abzuleiten. In Tabelle IV sind die Thiere gemäss ihrer Lebensdauer nach der Infection geordnet: Man sieht darin das eben Gesagte auf's Deutlichste veranschaulicht.

Weiter haben wir zu ermitteln versucht, ob irgend eine zeitliche Beziehung zwischen dem Verlauf der Leukocytencurve und dem Eintritt der Pneumokokkensepsis beim Kaninchen besteht. Auf den ersten Blick scheinen unsere Versuchsergebnisse in dieser Richtung nicht ganz eindeutig zu sein. Bei einer Anzahl von Kaninchen (neun Thiere) erhielten wir die ersten Pneumokokken aus dem Blute zu einer Zeit, wo die Leukocytenvermehrung ihren Höhepunkt bereits überschritten hatte. Bei einer etwa gleich grossen Zahl (zwölf Thiere) war das Verhältniss ein umgekehrtes: wir konnten schon Pneumokokken aus dem Blute züchten, wenn sich die Leukocytose auf ihrem höchsten Gipfel oder sogar noch im Ansteigen befand. Stets

jedoch machten wir die Beobachtung, dass sich die Leukocytencurve innerhalb einer engumgrenzten Zeit nach dem Eindringen der Pneumokokken in die Blutbahn rasch nach unten, und zwar meistens bis tief unter das Niveau der Norm bewegte.

Es entsteht die Frage, inwieweit wir diese Thatsache als Stütze für die herrschende Anschauung ansehen dürfen, dass die Hyperleukocytose bei der Pneumokokkenkrankheit des Kaninchens eine Abwehrmaassregel des Körpers gegen die Infection darstellt, und dass es der Ausdruck einer Erschöpfung dieser Hilfskräfte des Organismus ist, wenn sich die Zahl der im Blute kreisenden Leukocyten unter die Norm vermindert. Wie wir sahen, fällt die Entwicklung der Hypoleukocytose zeitlich sehr nahe zusammen mit dem Vordringen der Pneumokokken in die Blutbahn. Die Generalisation der Mikroben im Organismus bedeutet aber zweifellos für den letzteren ein wesentliches Anwachsen der durch die Infection bedingten Lebensgefahr. Insofern sehen wir durch das Experiment eine Erscheinung unserem Verständniss näher gerückt, welche bei der Lehre von der Schutzkraft der Leukocyten eine wesentliche Rolle gespielt: Wir fanden in dem Zusammengehen der beiden Erscheinungen eine Erklärung für die zunächst beim Menschen durch klinische Beobachtung gewonnene Erfahrung, dass sich die Prognose einer Pneumokokkenerkrankung wesentlich verschlechtert, sobald die Zählung der im Blute kreisenden weissen Blutkörperchen eine Verminderung ergiebt: Finden wir Hypoleukocytose, so besteht eben in der Regel auch Pneumokokkensepsis. Dagegen wäre es unkritisch, wenn man die Leukocytenverminderung ohne Weiteres als die Ursache dafür ansehen wollte, dass es den Pneumokokken gelingt, nunmehr in die Blutbahn einzudringen, bezw. nach ihrer Einschwemmung in das Blut sich darin entwicklungsfähig zu erhalten oder zu vermehren. Wir glauben in dem ganzen Verhalten eher mancherlei zu finden, was zu einer umgekehrten Auffassung des causalen Zusammenhangs zwischen dem Verschwinden der Leukocyten und dem Auftreten der Pneumokokken im Blute drängt.

Bei einer Reihe von Thieren nämlich haben wir gefunden, dass die Leukocytenzahl gerade zur Zeit des Eindringens der Pneumokokken in's Blut auf ihrem höchsten Werthe angelangt war oder sogar noch eine kurze Zeit lang weiter stieg. Die Verschlimmerung der Krankheit erfolgte also zu einer Zeit, wo der Organismus durch eine sehr grosse Zahl von Leukocyten am besten dagegen hätte geschützt sein sollen. Viel ungezwungener würde unter diesen Umständen die Annahme sein, dass die Leukocyten durch die allmähliche Zunahme der Pneumokokken im Blut schliesslich daraus vertrieben werden, dass also die in einem gewissen Stadium der Krankheit einsetzende Hypoleukocytose eine

Folge der Pneumokokkenseptikämie ist. So würde die schlechte Bedeutung der Hypoleukocytose für die Prognose der Pneumokokkenkrankheit einfacher erklärt, als wenn man zu ihrer Erklärung die Schutzkraft der Leukocyten gegen die Infection heranzieht. Das Auftreten der Pneumokokken im Blut zu einer Zeit, wo dieses gerade die meisten Leukocyten birgt, weist geradezu darauf hin, dass diese hypothetische Schutzkraft im lebenden Organismus bei Infectionen der vorliegenden Art keine ausschlaggebende Rolle spielen kann.

Wenn wir bei einer Anzahl von Thieren fanden, dass die Leukocytose ihren Höhepunkt bereits überschritten hatte, ehe es gelang, Pneumokokken aus dem Blute zu züchten, so spricht das nicht gegen unsere Ansicht. Eine Abnahme der Leukocytose ist bei der Untersuchung sofort erkenntlich, dagegen dürfen wir nicht erwarten, immer sogleich ein positives Züchtungsresultat zu bekommen, wenn eben die ersten Pneumokokken in das Blut eingeschwemmt wurden. Man wird vielmehr in der Regel den Zeitpunkt, zu welchem die ersten Bakterien in die Blutbahn gelangten, etwas früher ansetzen müssen, als deren Nachweis gelingt.

Es bleibt noch die Frage zu erörtern, ob denn überhaupt ein causaler Zusammenhang zwischen dem Verschwinden der Leukocyten und dem Auftreten der Pneumokokken im kreisenden Blute bestehen muss? Es wäre doch möglich, dass beide Erscheinungen die Folgen der gleichen Ursache, nämlich der schwer geschädigten Lebensenergie des inficirten Organismus sind, und dass damit das nahe zeitliche Zusammenfallen beider erklärt würde. Dagegen spricht freilich der Umstand, dass von einem allgemeinen Sinken der Lebensenergie, von einer unmittelbar bevorstehenden Agone an den Kaninchen noch durchaus nichts zu erkennen ist, wenn sich die ersten Pneumokokken im Blute nachweisen lassen. Noch mehr aber sprechen gegen diese Auffassung Thatsachen, welche uns aus der Pathologie der gewöhnlichsten menschlichen Pneumokokkenkrankheit, der croupösen Pneumonie, bekannt geworden sind. Zahlreiche Beobachtungen haben gelehrt, dass die Pneumokokken bei Pneumonieleichen oft im Blute sowie in den verschiedensten parenchymatösen Organen verbreitet zu finden sind.[1]) Im Leben freilich sind sie während der ersten Zeit der Erkrankung auf die Lungen localisirt, und in Fällen, welche mit Genesung endigen, bleiben sie es meist auch. Wohl mögen eine beschränkte Zahl von Bakterien nicht eben selten vom localen Infectionsherd aus in die Blutbahn eingeschwemmt werden,

---

[1]) Ausführliche Literatur bei Pohl, Ueber Metastasen bei genuiner croupöser Pneumonie, I.-D., Leipzig 1895. — Ferner Baumgarten's Jahresberichte.

ohne jedoch hier festen Fuss zu fassen. Darauf deutet das Vorkommen von metastatischen, meist entzündlich-eitrigen Processen, wie sie gelegentlich in den verschiedensten Organen auch nach solchen Pneumonieen beobachtet worden sind, die sich nicht durch einen besonders schweren Verlauf ausgezeichnet haben. Treten jedoch die Pneumokokken in nachweisbarer Menge im Blute auf und verbreiten sich auf diesem Wege durch den ganzen Körper, so bedeutet das für den Menschen stets den Eintritt einer schweren Lebensgefahr.

Es ist sogar wahrscheinlich, dass es die Pneumokokkensepsis ist, welche bei den meisten letal verlaufenden Diplokokken-Pneumonieen des Menschen, wo nicht die grosse Ausdehnung des örtlichen Processes in der Lunge und die damit verbundene Erstickungsgefahr, oder Complicationen wie alte Herzmuskelerkrankungen, Delirium tremens u. A. den Exitus herbeiführen, zur directen Todesursache wird.

Eine analoge Ansicht wurde schon längst von Weichselbaum [1]) ausgesprochen und kürzlich von Pohl (l. c.) und von Kohn [2]) näher begründet. Auf dem Congress für innere Medicin 1900 hat sich auch Lenhartz auf Grund sehr ausgedehnter bakterioskopischer Untersuchungen in seinem Hamburger Krankenhaus im gleichen Sinne geäussert. Danach besteht ein principieller Unterschied zwischen dem Wesen der Pneumokokkeninfection des Kaninchens und derjenigen des Menschen überhaupt nicht in dem Sinne, dass der Diplococcus lanceolatus bei Ersterem eine septische Erkrankung, bei Letzterem eine locale Entzündung macht. Der Unterschied ist vielmehr nur ein gradueller. Er bestimmt sich nach der jeweiligen Virulenz des inficirenden Pneumokokkenmaterials für das befallene Individuum. Ist die Virulenz relativ gering, so entsteht eine locale fibrinöse Entzündung, ist die Virulenz höher, so entwickelt sich aus der localen Entzündung schliesslich eine Allgemeininfection, während bei hochgradigster Virulenz Sepsis entsteht, ohne dass es vorher zu stärkeren localen Krankheitsprocessen an der Impfstelle gekommen ist.

Für die Ansicht, dass das Eintreten der Blutinfection eine der wesentlichsten Gefahren für das Leben der Pneumoniker bildet, spricht vornehmlich die schon erwähnte ausserordentliche Häufigkeit des Vorkommens von Pneumokokken bei menschlichen Pneumonieleichen auch ausserhalb der Lungen, das alle Untersucher seit Koch [3]) und Nauwerck [4]) bestätigen konnten. [5]) Damit steht im Einklang, dass man die Bakterien in letalen Fällen, je mehr da-

---

[1]) Weichselbaum, Wien. med. Wochenschr. XXXVI 1886.
[2]) Kohn, Berl. klin. Wochenschr. 1896 Nr. 50.
[3]) Koch, Mitth. a. d. Kais. Reichs-Ges.-Amt 1881.
[4]) Nauwerck, Ziegl. Beitr. 1884.
[5]) Die äusserst umfangreiche Literatur findet sich vollständig in Baumgartens Jahresberichten.

nach gesucht wurde, um so häufiger auch beim Menschen **intra vitam** im Blute nachweisen konnte, während ihr Nachweis bei überlebenden Pneumonieen in der Regel nicht gelingt.[1]) Man hat dagegen eingewendet, dass der positive Pneumokokkenbefund bei tödtlichen Pneumonieen nichts dafür beweise, dass die Pneumokokkämie als eigentliche Ursache der fatalen Wendung des Krankheitsprocesses aufzufassen sei. Man müsse vielmehr daran denken, dass es sich bei dem Auftreten der Pneumokokken im Blut des menschlichen Pneumonikers wahrscheinlich um eine Folge des finalen Sinkens der Lebensprocesse, um eine agonale Saprämie handele, bei deren Hinzutreten zu dem ursprünglichen Krankheitsbild der Ausgang des Processes schon entschieden sei. Dem widersprechen verschiedene Thatsachen.

Zunächst sind auch beim Menschen einzelne Fälle von Pneumokokkensepsis ohne Pneumonie beobachtet worden.[2]) Hier ist die Analogie mit der Erkrankung des Kaninchens eine vollkommene, der Tod des Menschen tritt in solchen Fällen zweifellos infolge der Allgemeininfection ein.

Ferner werden croupöse Pneumonieen beobachtet, bei welchem sich der Pneumococcus auf der Höhe der Krankheit aus dem Blute züchten lässt, die aber in Genesung übergehen.[3]) Von einer agonalen Erscheinung kann dann füglich nicht die Rede sein. Dass aber das Leben mit dem Auftreten der Pneumokokken schwer bedroht ist, wird von fast allen Beobachtern derartiger Pneumonieen besonders hervorgehoben.

Schliesslich stirbt ein Theil der Pneumoniker, ohne dass es während der Agone zu einer Einwanderung der Pneumokokken in's Blut gekommen ist. Betrachtet man solche Fälle genauer, so findet man in der Regel, dass hier der Tod durch irgend welche Begleitumstände hinreichend erklärt ist, dass man also die besondere Schwere der Infection nicht für den letalen Ausgang verantwortlich zu machen braucht. So fand z. B. Kohn unter den 32 von ihm untersuchten Pneumonieen 5 mit tödtlichem Ausgang, bei denen die Pneumokokken nicht im Blute nachgewiesen werden konnten. Bei zweien von diesen Fällen wurde der Tod durch ein complicirendes Staphylokokkenempyem, bei einem weiteren durch eine Herzaffection herbeigeführt; bei dem vierten Falle handelte es sich wahrscheinlich um eine Influenzapneumonie und nur

---

[1]) Kohn, l. c. — Netter, Extr. des arch. général. de méd. 1887. — Leyden-Goldscheider, D. med. Wochenschr. 1892 p. 306. — Bein, Charité-Ann. XX p. 150. — Roger, Rev. de méd. XV p. 281. — Pässler, noch nicht veröffentlichte Untersuchungen.

[2]) Marchiafava und Bignami, Riform. medica 1892. — Bacciochi, Sperimentale 1893 Nr. 16/17. — Netter, Bullet. et mém. de la soc. méd. des hôpitaux de Paris 24. V. 1894. — Aehnliches berichtet auch Roemheld, Münch. med. Wochenschr. 1897 p. 603 (zwei Fälle).

[3]) Sittmann, D. Arch. f. kl. Med. LIII p. 323. — Kohn, l. c. — Leyden-Goldscheider, l. c. — Dufflocq, Sem. médic. 1897 p. 92. — Guarnieri, Atti della R. Accad. Med. di Roma 1888 vol. IV ser. II u. A.

einmal konnte der Untersucher neben der Pneumokokkenpneumonie eine besondere Todesursache nicht auffinden.

In der Leipziger medicinischen Klinik hat Dr. PÄSSLER das Blut einer grösseren Anzahl von Pneumonikern systematisch auf das Vorkommen von Pneumokokken intra vitam untersucht. Die Blutentnahme erfolgte wie bei unseren Versuchsthieren mittels scharf abgebrochener steriler Glaspipette aus einer Hautvene des Armes. Es wurden stets mehrere Cubikcentimeter Blut in Nährbouillon übertragen. Die Resultate dieser Untersuchungen, deren Verwerthung bei meiner Arbeit mir freundlichst überlassen wurde, stimmen durchaus mit den angeführten Erfahrungen der anderen Beobachter überein. Blieb der Pneumoniker am Leben, so wurden durch das Culturverfahren nur ganz ausnahmsweise Bakterien aus dem Blute erhalten. Endigte die Krankheit letal, so gelang es nicht, die Infectionserreger aus dem lebenden Blute zu züchten. Und zwar wuchs, wie hier eingeschaltet sei, in der mit Blut beschickten Nährbouillon nicht stets der Diplococcus lanceolatus, sondern in je einem Falle, ebenfalls in Reincultur, der Pneumobacillus Friedlaender und ein Streptococcus longus.

Wurden keine Bakterien im Blute gefunden, und starb der Kranke dennoch, so war die eigentliche Todesursache meist nicht zu verkennen. So war bei einer Wanderpneumonie schliesslich nur noch ein minimaler Theil des Lungengewebes athemfähig geblieben. Der Tod erfolgte bei dem Kranken zweifellos infolge der Pneumonie. Der Patient erlag aber nicht der Schwere der infectiösen Giftwirkung, sondern er erlitt den Erstickungstod. In diesem Falle hatten die Mikroorganismen eine ungeheure Vermehrung und Ausbreitung in der Lunge erlangt, und trotzdem war es ihnen auch in der Agone — die Controle erfolgte zuletzt wenige Minuten ante mortem — nicht gelungen, in die Blutbahn einzudringen!

Ein anderer in der beschriebenen Weise von Dr. PÄSSLER untersuchter Pneumoniker starb in einem heftigen Anfall von Delirium tremens. Auch hier wuchsen in den mit reichlichen Blutmengen beschickten Bouillonröhrchen keine Pneumokokken.

Solche Beobachtungen sind wohl beweisend dafür, dass wir für das ante mortem erfolgende Eindringen der Pneumokokken in die Blutbahn nicht einfach die Agone verantwortlich machen dürfen, wie etwa für das bekannte Durchwandern des Bacterium coli durch die Darmwand. Die allgemeine Abnahme der Lebensenergie im sterbenden Organismus genügt nicht, um den Pneumokokken die Pforte zu öffnen, durch welche sie in die Blutbahn eindringen können, denn sonst würden sie das auch in solchen Fällen thun, wo der Tod des Pneumonikers infolge Verkleinerung der Athemfläche oder infolge eines Delirium tremens eintritt. Die Pneumokokkeninvasion muss vielmehr den specifischen Wider-

stand überwinden, welcher diese Bakterienart gewöhnlich hindert, sich im menschlichen Körper in gleicher Weise unmittelbar von einem localen Infectionsherd aus auf dem Wege der Blutbahn zu generalisiren, wie sie das bei genügender Virulenz im Kaninchenkörper thut. Das Maass dieses Widerstands resultirt natürlich sowohl aus den individuellen Abwehrkräften des Organismus wie aus der Virulenz des Infectionsmaterials für den befallenen Organismus. Sicher werden einem geschwächten Körper weniger Kräfte zur Ueberwindung der Infection zur Verfügung stehen, als einem kräftigen. Wir schliessen das aus der bekannten Thatsache, dass herabgekommene, unterernährte, durch vorausgegangene Excesse oder Krankheiten geschädigte Individuen einer croupösen Pneumonie besonders leicht erliegen. Wir sehen aber die Hauptgefahr für solche Individuen in dem Umstand, dass der specifische Widerstand ihres Körpers gegen die Pneumokokkeninvasion ein abnorm geringer ist. Dagegen müssen wirkliche Complicationen mit anderen Krankheiten, wie Herzleiden, Delirium tremens, welche ebenfalls den Ausgang einer croupösen Pneumonie besonders oft gefährlich beeinflussen, nicht nothwendig mit einer solchen Herabsetzung des specifischen Widerstandes gegen die Pneumokokkeninvasion verbunden sein. Erfolgt in solchen Fällen der Tod mehr infolge der Complication als wegen der Schwere der Infection, so wird man das Auftreten der Pneumokokken im Blut vermissen können. Selbstverständlich können sich die durch die Complicationen und die von Seiten der Pneumokokkensepsis drohenden Gefahren verbinden.

Auf Grund dieser Ausführungen schliessen wir uns der neuerdings immer mehr zur Geltung kommenden Ansicht an, dass das Auftreten einer Pneumokokkämie im Verlaufe der croupösen Lungenentzündung des Menschen nicht nur die Bedeutung einer agonalen Saprämie, also einer für den Ausgang der Krankheit nicht mehr wesentlich in's Gewicht fallenden Begleiterscheinung hat, sondern dass die Entwicklung der Pneumokokkensepsis von maassgebendstem Einfluss auf den Krankheitsverlauf der Pneumonieen ist.

Auch die klinische Beobachtung lehrt also, dass der Befund von Diplokokken im Blute des lebenden Pneumonikers von analoger prognostischer Bedeutung ist, wie das Fehlen einer Vermehrung der weissen Blutkörperchen.

Wie wir wissen, gelten beide prognostische Merkmale nicht ohne Ausnahme. Für die Entscheidung unserer Frage, ob ein causaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Pneumokokkensepsis und der geringen Zahl Leukocyten im Blute besteht, musste es von grosser Wichtigkeit sein, zu ermitteln, wie sich die Leukocytose verhält, wenn bei den Pneumonieen die Diplokokken im Blute vorhanden sind und wenn sie darin fehlen.

Dr. Pässler hat seine Untersuchungen beim Menschen auch in dieser Richtung angestellt und mir seine Resultate zur Verwendung bei dieser Arbeit mitgetheilt. Bei einer grösseren Anzahl von Pneumonieen wurden die Leukocyten täglich oder mehrmals täglich im Capillarblut des Ohrläppchens gezählt, und zu gleicher Zeit ca. 2—3 ccm Blut in der oben beschriebenen Weise in Nährbouillon übertragen.

Die so erhobenen Befunde stehen in Einklang mit den beim Kaninchenexperiment gefundenen Verhalten. Es zeigte sich, dass die weissen Blutkörperchen bei allen denjenigen überlebenden Pneumonieen, die nie Pneumokokken im Blut hatten, während der ganzen Dauer der Fieberperiode vermehrt waren. Die Zahlen hielten sich meist zwischen 15000 und 25000, in einzelnen Fällen schwankten sie zwischen 10000 und 30000.

Umgekehrt war die Zahl der weissen Blutkörperchen bei solchen letal verlaufenden Pneumonieen, bei denen die Abimpfung das Vorhandensein von Pneumokokken im Blut ergab, stets eine geringe (5000 bis 6000 Leukocyten im Cubikmillimeter).

Für alle diese Fälle traf also die prognostische Bedeutung der Leukocytose und des Verhaltens der Pneumokokken in übereinstimmender Weise zu.

Von grosser principieller Bedeutung sind nun die folgenden Fälle, deren Ausgang von den sonst für die Prognose gültigen Regeln abweicht.

Bei dem schon einmal erwähnten Fall von Wanderpneumonie, wo der Tod infolge äusserster Verminderung des athemfähigen Lungenparenchyms an Erstickung erfolgte, ohne dass es zu einer nachweisbaren Invasion lebensfähiger Pneumokokken in die Blutbahn kam, bestand bis kurz vor dem Tode eine ausgesprochene, und zwar hochgradige Hyperleukocytose. Die Zahl der Leukocyten im Blute betrug schliesslich 48000!

Den Gegensatz dazu bildet der folgende Fall. Ein am 6. Krankheitstage eingelieferter Pneumoniker zeigte eine Hyperleukocytose von 14000. Das Blut war frei von Pneumokokken. Bis zum 9. Tage erfolgte unter fortwährender Zunahme der schweren Allgemeinerscheinungen ein Absinken der Leukocytenzahl auf 6400. Das Venenblut enthielt jetzt Pneumokokken. Hierauf stieg unter gleichzeitiger Besserung der Allgemeinerscheinungen, aber Fortbestand des Fiebers und des localen Processes die Leukocytenzahl wieder, bis sie am 11. Tage 16000 betrug. Die mit reichlichen Mengen Blut beschickten Bouillonröhrchen blieben jetzt wieder sämmtlich steril. Am 12. Krankheitstage war die Temperatur kritisch abgefallen. Die Genesung erfolgte jedoch, wie meist in den Fällen mit vorübergehender Pneumokokkämie, nicht, ohne dass eine eigenartige Entzündung an der Fusssohle aufgetreten wäre, welche wahrscheinlich als eine durch Pneumokokken hervorgerufene metastatische Entzündung angesehen werden musste.

Aus den hier wiedergegebenen Befunden ergiebt sich mit der Sicherheit eines in jeder Richtung variirten Experiments, dass die bei vielen ungünstig verlaufenden Pneumonieen zu beobachtende Hypoleukocytose nicht mit dem Sinken der allgemeinen Lebensprocesse, sondern vielmehr mit dem ganz speciellen Vorgang einer Ueberschwemmung der Blutbahn mit lebensfähigen Pneumokokken in irgendeinem ursächlichen Zusammenhang stehen muss.

Welcher von beiden Vorgängen die Ursache, und welcher die Folge ist, lässt sich aus diesen Beobachtungen am Menschen nicht entnehmen, weil die meisten Fälle erst zu einer Zeit zur Untersuchung kamen, wo die Entwicklung des ganzen Processes schon abgelaufen war. Das fehlende Bindeglied haben wir jedoch in den Resultaten unserer Thierexperimente. Wir haben gesehen, dass beim Kaninchen die Invasion der Pneumokokken in die Blutbahn oft schon erfolgt war, wenn die Leukocytencurve ihre höchste Erhebung noch nicht überschritten hatte. Wir durften daraus schliessen, dass das Absinken der Hyperleukocytose und das Auftreten der Hypoleukocytose nicht die Ursache dafür sein kann, dass es den Pneumokokken gelingt, in die Blutbahn einzudringen und sich dort lebensfähig zu erhalten. Dagegen lässt sich dieses Verhalten sehr gut im entgegengesetzten Sinne deuten: wir dürfen das Fehlen der Leukocytenvermehrung im Verlauf vieler ungünstig endender Pneumonieen viel eher als die Folge der reichlichen Anwesenheit von Pneumokokken im Blute ansehen.

In scheinbarem Widerspruch dazu stehen die Ergebnisse von Thierversuchen, welche Jacob (l. c.) jüngst in zwei Arbeiten mitgetheilt hat. Dieser Autor hat in einer grösseren Versuchsreihe Kaninchen mit dem Pneumococcus oder dem Bacillus der Mäuseseptikämie inficirt und mit Albumoseinjectionen behandelt. Wurden nun diese therapeutischen Einspritzungen zu einer Zeit vorgenommen, wo es gelang, die durch die Infection hervorgerufene Leukocytose damit zu steigern, so war im Allgemeinen ein günstigerer Krankheitsverlauf festzustellen, als wenn die Albumose zu einer Zeit injicirt wurde, wo sie keine Steigerung der infectiösen Hyperleukocytose zur Folge hatte. Jacob sieht in diesem Versuchsergebniss einen neuen Beweis dafür, dass die Leukocytose als Abwehrmaassregel des Organismus gegen Infectionskrankheiten von grosser Bedeutung ist.

Freilich konnten diese Versuchsergebnisse Jacob's von anderer Seite entweder nur theilweise [1]) oder gar nicht [2]) bestätigt werden. Ueberdies

---

[1]) Löwy und Richter, D. med. W. 1895 p. 240 u. Virchow's Arch. 151 1898 p. 220.

[2]) Levy und Steinmetz, Archiv f. exp. Pathol. XXXVII p. 89. — Goldscheider, Berl. Verein f. inn. Med. 20. V. 1895.

ist die Injection von Albumosen und ähnlichen Stoffen bei inficirten Thieren ein so wesentlicher Eingriff[1]), dass man nicht genöthigt ist, zur Erklärung eines Einflusses derselben auf den Krankheitsverlauf das Verhalten der Leukocytose heranzuziehen.

In seiner zweiten Arbeit hat dann JACOB[2]) den Versuch gemacht, die Pneumokokkenkrankheit des Kaninchens durch subcutane Injectionen von leukocytotischem Blut oder „Leukocytenextract" zu beeinflussen.

Er unterwarf die Thiere vor der Infection einer Vorbehandlung mit leukocytenfreiem Blutserum, oder mit frischem Gesammtblut (also Leukocyten enthaltend), oder mit einem aus den Leukocyten dargestellten Extract. Erst einige Stunden später wurden die Kaninchen mit 0,6 resp. 1,5 ccm Pneumokokkenbouillon („leichte" und „schwere" Infection) geimpft, sodann wurde darauf geachtet, ob und wann die Thiere starben. Als Resultat dieser Beobachtungen stellt JACOB den Satz auf, dass eine Vorbehandlung mit Leukocytenextract in sämmtlichen Fällen bessere Resultate ergeben habe, als die mit dem Gesammtblut, noch weit bessere aber als die mit dem Serum. Er glaubt damit erwiesen zu haben, dass den Leukocyten eine chemisch baktericid wirkende Substanz anhaften müsse, welche den inficirten Organismus im Kampfe gegen die Infection unterstütze. Wie aus der folgenden Uebersicht über die von JACOB mitgetheilten Versuchsprotokolle zu erkennen ist, lässt eine vorurtheilslose Beurtheilung die Deutung JACOB's nicht gerade zwingend erscheinen:

Bei leichter Infection (mit 0,6 ccm Pneumokokkenbouillon) überlebten nämlich:

nach Vorbehandlung mit den Leukocytenauszügen	von 6	Thieren	4
„ „ „ Blut	„ 6	„	4
„ „ „ Serum	„ 4	„	4

also starben bei leichter Infection:

nach Vorbehdl. m. Leukocytenausz.	v. 6 Thrn.	2	(durchschn. 18½	St. p. inf.)
„ „ „ Blut	„ 6 „	2	„ 31	„ „ „
„ „ „ Serum	„ 4 „	0		

Bei schwerer Infection überlebte überhaupt kein Thier, gleichgiltig, womit die Vorbehandlung geschah.

Der Tod trat ein:

nach Vorbehdl. mit den Leukocytenauszügen	durchschnittl. 30½	St. p. inf.
„ „ „ Blut	„ 18	„ „ „
„ „ „ Serum	„ 19	„ „ „

Abgesehen davon, dass sich aus diesen Zahlen die von JACOB für

[1]) Vergl. dazu MATTHES, Ueber die Wirkung einiger subcutan einverleibter Albumosen, D. Arch. f. klin. Med. und Verhandlungen der Wiener Naturforscherversammlung 1894.

[2]) Zeitschr. für klin. Med. Bd. XXX.

die Wirksamkeit der einzelnen zur Vorbehandlung benutzten Flüssigkeiten (Leukocytenextract, Blut, Blutserum) angegebene Stufenfolge überhaupt nicht construiren lässt, müssen wir im Hinblick auf unsere eigenen Versuchsresultate die Differenzen in der Krankheitsdauer der verschieden behandelten Thiere als viel zu gering bezeichnen, um daraus positive Schlüsse auf eine etwaige Wirksamkeit der therapeutischen Maassnahmen ziehen zu können.

Wir können daher auch in den Resultaten der Jacob'schen Arbeiten keinen Einwand gegen unsere Ansicht finden, welche dahingeht, dass die stärkere oder geringere Vermehrung der Leukocyten im kreisenden Blute ohne maassgebenden Einfluss auf die Krankheitsdauer und den ganzen Verlauf der mit Pneumokokken inficirten Kaninchen ist.

Fassen wir die gewonnenen Anschauungen nochmals kurz zusammen, so ergeben sich folgende Schlussfolgerungen:

Bei den mit Pneumokokken inficirten Kaninchen beginnt die von therapeutischen und sonstigen Maassnahmen nicht beeinflusste Leukocytencurve mit einem ziemlich steilen Anstieg, um bald danach wieder abzusinken. Sie unterschreitet dann die vor der Infection innegehabte Höhe um ein Beträchtliches.

Unter sonst ganz gleichen Versuchsbedingungen fällt die Leukocytosesteigerung sehr verschieden aus, gelegentlich fehlt sie ganz. Der Grad der Steigerung steht in keinem Zusammenhang mit der Zahl der Leukocyten vor der Infection. Die Dauer der bei unseren Kaninchen erzeugten Leukocytose war in der Regel keine lange, vermuthlich wegen der hohen Virulenz des Infectionsmaterials.

Die auf die Leukocytosesteigerung folgende Hypoleukocytose war meist sehr beträchtlich (3000—1000 und weniger weisse Blutkörperchen im Cubikmillimeter). Ausnahmsweise verblieb eine höhere Zahl von Leukocyten im kreisenden Blut. Eine „agonale Hyperleukocytose“ konnte nicht beobachtet werden.

Zwischen dem Auftreten der stärksten Vermehrung, der hochgradigsten Verminderung und den Zahlen der vor der Infection im Blute kreisenden Leukocyten bestehen keinerlei zahlenmässige Beziehungen.

Das Verhalten der Leukocytose bei den mit letaler Dosis inficirten Thieren, d. h. ihre mehr oder minder ausgesprochene Steigerung im Beginn, der Grad und Zeitpunkt ihres Absinkens gegen das Ende der Krankheit stehen in keinerlei erkennbaren Beziehungen zum jeweiligen Stand des klinischen Krankheitsbildes oder zur Dauer der Krankheit vom Zeitpunkt der Infection bis zum Tode.

Das Fehlen jeglichen erkennbaren Einflusses der Leukocytose auf den Krankheitsverlauf bedingt einen wesentlichen Einwand gegen die hergebrachte Annahme, dass das Erscheinen einer grösseren oder ge-

ringeren Zahl von Leukocyten im kreisenden Blut einen maassgebenden Factor unter den dem Organismus gegen die Infectionskrankheit zur Verfügung stehenden Abwehrmaassregeln bildet. Eine bei Pneumokokkenkaninchen nach Anwendung leukocytoseerregender Mittel zu beobachtende Lebensverlängerung darf daher nicht ohne Weiteres in dem Sinne gedeutet werden, als ob die Verlängerung der Krankheitsdauer eine günstige Folge der durch die Injectionen etc. bedingten Hyperleukocytose sei.

Die subcutane Infection mit sehr kleinen Mengen hochvirulenter Pneumokokken führt beim Kaninchen meist schon in wenigen (3 bis 5) Stunden zum Auftreten der Bakterien im Blut. Die Pneumokokken können dann zeitweise wieder aus dem Blute verschwinden. Eine Retention der Mikroorganismen in irgend welchen inneren Organen ist unwahrscheinlich, vielmehr werden die zuerst in die Blutbahn eindringenden Bakterien vermuthlich durch die antibakteriellen Eigenschaften des lebenden Blutes geschädigt. Eine nachweisbare derartige Schädigung besteht darin, dass die nach der Infection zuerst aus dem Blute gezüchteten Pneumokokken stark verringerte Wachsthumsenergie auf künstlichen Nährböden (Bouillon, Glycerinagar) besitzen, während allerdings ihre Virulenz in unseren Versuchen in keiner Weise vermindert erschien.

Eine deutliche Beziehung besteht zwischen dem Auftreten der Pneumokokkensepsis und der Hypoleukocytose. Innerhalb einer engumgrenzten Zeit nach dem Eindringen der Pneumokokken in die Blutbahn bewegt sich die Leukocytencurve rasch nach unten, meist bis tief unter das Niveau der Norm. Da sich ein gleiches Verhalten auch bei der fibrinösen Pneumonie des Menschen nachweisen lässt, so finden wir in dem Zusammengehen der beiden Erscheinungen eine Erklärung für die klinisch festgestellte Thatsache, dass die Prognose dieser Krankheit sich wesentlich verschlechtert, sobald die Zählung der im Blute kreisenden weissen Blutkörperchen eine Verminderung ergiebt. Ein Vergleich der Zeit des Eintritts der Pneumokokkensepsis mit dem Verlauf der Leukocytencurve bei pneumokokkenkranken Thieren und Menschen macht es sehr wahrscheinlich, dass das Fehlen einer Hyperleukocytose im Verlaufe vieler ungünstig endender Pneumonieen als die Folge der reichlichen Anwesenheit von Pneumokokken im Blute anzusehen ist.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrath Curschmann meinen verbindlichsten Dank auszusprechen für die Förderung meiner Arbeit, sowie für die grosse Liberalität, mit welcher er mir alle Mittel des Laboratoriums der medicinischen Klinik zur Verfügung gestellt hat. Herrn Privatdocent Dr. Pässler danke ich bestens für seine Anregung, für die Unter-

stützung bei meinen Untersuchungen, sowie bei der Abfassung der Arbeit, und für die Mittheilung seines klinischen Beobachtungsmaterials.

Anhang.

Versuchsprotokolle.

(Um eine Controle unserer Ergebnisse zu ermöglichen, war es leider nicht zu umgehen, die ausführlichen Versuchsprotokolle hier wiederzugeben. Ausgelassen wurden nur solche Versuche, die aus irgend einem Grunde als nicht verwerthbar verworfen wurden.)

Tabelle I.

Lfde. Nr.	Gewicht in kg	Z. Impfung verwendete Cultur-menge	Zahl der Leukocyten vor dem Versuch	Vermeh-rung um	Lebens-dauer nach d. Infection in Stunden
27	1,37	7 Oesen [1]) (32 stündig)	5 500	13 500	55
32	1,035	7 Oesen	5 500	4 000	ca. 72
39	1,11	7 Oesen (25 stündig)	5 500	5 500	20½
33	1,477	7 Oesen	6 000	1 500	55
44	1,06	7 Oesen (26 stündig)	6 000	2 000	ca. 48
28	1,32	7 Oesen	6 500	4 000	45
16	1,42	5 Oesen	7 000	5 000	ca. 48
46	1,043	7 Oesen (26 stündig)	7 000	500	ca. 66
29	1,02	7 Oesen	7 000	4 500	26
30	1,257	7 Oesen	7 000	1 500	47
9	1,515	5 Oesen	7 500	10 500	77½
14	1,33	5 Oesen	7 500	7 000	71
12	1,39	0,1 ccm in's Ohr subcutan	8 000	500	24
31	1,355	7 Oesen	8 000	5 000	ca. 96
2	1,5	5 Oesen (22 stündig)	8 500	2 000	ca. 48
8	2,0	7 Oesen	8 500	1 000	ca. 48
15	1,305	6 Oesen Blut	8 500	9 000	ca. 36
36	1,03	7 Oesen	8 500	3 000	32
1	1,94	5 Oesen	9 000	8 500	ca. 48
37	1,143	7 Oesen	9 000	9 500	34

[1]) Wenn eine Zeitangabe fehlt, war die Bouilloncultur genau 24 Stunden alt. Zur Impfung wurde stets dieselbe Platinöse benutzt.

Lfde. Nr.	Gewicht in kg	Z. Impfung verwendete Cultur-menge	Zahl der Leukocyten vor dem Versuch	Vermeh-rung um	Lebens-dauer nach d. Infection in Stunden
43	1,35	7 Oesen	9 000	2 000	ca. 36
13	1,35	7 Oesen (36 stündig)	9 500	2 000	ca. 48
34	1,41	7 Oesen	9 500	8 500	ca. 72
45	1,041	7 Oesen	9 500	1 500	ca. 84
35	1,55	7 Oesen	10 000	[400] (9800—10 200)	ca. 96
41	1,264	7 Oesen	11 000	—	$22^1/_2$
10	1,94	6 Oesen	12 000	500	ca. 122
7	1,8	7 Oesen	12 000	7 000	30
40	0,952	7 Oesen	12 000	—	$22^1/_2$
11	1,545	7 Oesen	12 500	23 000	ca. 42
38	1,145	7 Oesen (25 stündig)	12 500	10 500	$22^1/_2$
42	1,41	7 Oesen	12 500	—	ca. 84

Tabelle II.

Lfde. Nr.	Gewicht in kg	Z. Impfung verwendete Cultur-menge	Höchste erreichte Leukocyten-zahl	Vermeh-rung um	Lebens-dauer nach d. Infection in Stunden
41	1,264	7 Oesen	11 000	sinkt sofort	$22^1/_2$
42	1,41	7 Oesen	12 500	sinkt sofort	ca. 84
40	0,952	7 Oesen	12 500	sinkt sofort	$22^1/_2$
35	1,55	7 Oesen	10 000	(400)	ca. 96
10	1,94	6 Oesen	12 500	500	ca. 122
46	1,043	7 Oesen (26 stündig)	7 500	500	ca. 66
12	1,39	0,1 ccm subcutan am Ohr	8 500	500	24
8	2,0	7 Oesen	9 500	1 000	ca. 48
45	1,041	7 Oesen	11 000	1 500	ca. 60
33	1,477	7 Oesen	7 500	1 500	55
30	1,257	7 Oesen	8 500	1 500	47
2	1,5	5 Oesen (22 stündig)	10 500	2 000	ca. 48
43	1,35	7 Oesen	11 000	2 000	ca. 36
13	1,35	7 Oesen (36 stündig)	11 500	2 000	ca. 48
44	1,06	7 Oesen (26 stündig)	8 000	2 000	48

Lfde. Nr.	Gewicht in kg	Z. Impfung verwendete Cultur-menge	Höchste erreichte Leukocyten-zahl	Vermeh-rung um	Lebens-dauer nach d. Infection in Stunden
36	1,03	7 Oesen	11 500	3 000	32
28	1,32	7 Oesen	10 500	4 000	45
32	1,035	7 Oesen	9 500	4 000	72
29	1,02	7 Oesen	11 500	4 500	26
16	1,42	5 Oesen	12 000	5 000	48
31	1,355	7 Oesen	13 000	5 000	ca. 96
39	1,11	7 Oesen (25 stündig)	11 000	5 500	20½
7	1,8	7 Oesen	19 000	7 000	30
14	1,33	5 Oesen	14 500	7 000	72
1	1,94	5 Oesen	17 500	8 500	48
34	1,41	7 Oesen	18 000	8 500	ca. 72
15	1,305	6 Oesen Blut	17 500	9 000	36
37	1,143	7 Oesen	18 500	9 500	34
9	1,515	5 Oesen	18 000	10 500	77½
38	1,145	7 Oesen (25 stündig)	23 000	10 500	22½
11	1,545	7 Oesen	35 500	13 000	ca. 42
27	1,37	7 Oesen (32 stündig)	19 000	13 500	55

Tabelle III.

Lfde. Nr.	Gewicht in kg	Cultur-menge	Höchste erreichte Leukocyten-zahl	Lebens-dauer in Stunden
33	1,477	7 Oesen	7 500	55
46	1,043	7 Oesen (26 stündig)	7 500	ca. 66
44	1,06	7 Oesen (26 stündig)	8 000	ca. 48
12	1,39	0,1 ccm in's Ohr subcutan	8 500	24
30	1,257	7 Oesen	8 500	47
8	2,0	7 Oesen	9 500	ca. 48
32	1,035	7 Oesen	9 500	ca. 72
35	1,55	7 Oesen	10 000	ca. 96
28	1,32	7 Oesen	10 500	45
2	1,5	5 Oesen (22 stündig)	10 500	ca. 48

Lfde. Nr.	Gewicht in kg	Culturmenge	Höchste erreichte Leukocytenzahl	Lebensdauer in Stunden
39	1,11	7 Oesen (25 stündig)	11 000	$20^1/_2$
45	1,041	7 Oesen	11 000	ca. 60
43	1,35	7 Oesen	11 000	ca. 36
29	1,02	7 Oesen	11 500	26
36	1,03	7 Oesen	11 500	32
13	1,35	7 Oesen (36 stündig)	11 500	ca. 48
16	1,42	5 Oesen	12 000	ca. 48
10	1,94	6 Oesen	12 500	ca. 122
42	1,41	7 Oesen	12 500 (Anfangszahl)	ca. 84
31	1,355	7 Oesen	13 000	ca. 96
14	1,33	5 Oesen	14 500	71
1	1,94	5 Oesen	17 500	ca. 48
15	1,305	6 Oesen Blut	17 500	ca. 36
9	1,515	5 Oesen	18 000	$77^1/_2$
34	1,41	7 Oesen	18 000	ca. 72
37	1,143	7 Oesen	18 500	34
7	1,8	7 Oesen	19 000	30
27	1,37	7 Oesen (32 stündig)	19 000	55
38	1,145	7 Oesen (25 stündig)	23 000	$22^1/_2$
11	1,545	7 Oesen	35 500	ca. 42

Tabelle IV.

Lfde. Nr.	Lebensdauer n. d. Infect. in Stdn.	Gewicht in kg	Culturmenge	Höchste Leukocytenzahl	Vermehrung um	Zeit des Auftretens der Pneumokokken im Blut zwischen
39	$20^1/_2$	1,11	7 Oesen (25 stündig)	11 000	5 500	2 St. 50 M./3 St. 35 M.
38	$22^1/_2$	1,145	7 Oesen (25 stündig)	23 000	10 550	0 St. 58 M./2 St. 35 M.
40	$22^1/_2$	0,952	7 Oesen	sinkt	sofort	0 St./2 St. 10 M.
41	$22^1/_2$	1,264	7 Oesen	sinkt	sofort	0 St./2 St. 10 M.
12	24	1,39	0,1 ccm subcutan in's Ohr	8 500	500	0 St. 39 M./1 St. 55 M.

Lfde. Nr.	Lebens-dauer n. d. Infect. in Stdn.	Ge-wicht in kg	Cultur-menge	Höchste Leuko-cyten-zahl	Vermeh-rung um	Zeit des Auftretens der Pneumokokken im Blut zwischen
29	ca. 26	1,02	7 Oesen	11 500	4 500	3 St. 10 M./3 St. 45 M.
7	30	1,8	7 Oesen	19 000	7 000	6 St./8 St. 15 M.
36	32	1,03	7 Oesen	11 500	3 000	2 St. 40 M./3 St. 15 M.
37	34	1,143	7 Oesen	18 500	9 500	2 St. 40 M./3 St. 15 M.
						später wieder frei!
43	ca. 36	1,35	7 Oesen	11 000	2 000	0 St./3 St. 15 M.
15	36	1,305	6 Oesen	17 500	9 000	3 St. 30 M./4 St. 15 M.
			Pn.-Blut			
11	ca. 42	1,545	7 Oesen	35 500	13 000	3 St. 50 M./4 St. 20 M.
28	45	1,32	7 Oesen	10 500	4 000	3 St. 10 M./3 St. 50 M.
30	47	1,257	7 Oesen	8 500	1 500	3 St. 30 M./4 St. 5 M.
1	ca. 48	1,94	5 Oesen	17 500	8 500	11 St. 25 M./21 St. 50 M.
2	ca. 48	1,5	5 Oesen	10 500	2 000	13 St. 45 M./24 St. 30 M.
			(22 stündig)			
8	ca. 48	2,0	7 Oesen	9 500	1 000	0 St./4 St. 45 M.
13	ca. 48	1,35	7 Oesen	11 500	2 000	4 St./4 St. 35 M.
			(36 stündig)			
16	ca. 48	1,42	5 Oesen	12 000	5 000	4 St. 30 M./5 St.
44	ca. 48	1,06	7 Oesen	8 000	2 000	0 St./2 St. 50 M.
			(26 stündig)			
27	55	1,37	7 Oesen	19 000	13 500	3 St. 45 M./4 St. 10 M.
			(32 stündig)			
33	55	1,477	7 Oesen	7 500	1 500	3 St./3 St. 40 M.
45	ca. 60	1,041	7 Oesen	11 000	1 500	0 St./2 St. 55 M.
46	ca. 66	1,043	7 Oesen	7 500	500	0 St./3 St. 15 M.
			(26 stündig)			
14	ca. 72	1,33	5 Oesen	14 500	7 000	3^{40}—4^{15}/4^{55}—5^{40}
						In der Agone spontan Wiederansteigen der Leukocytose auf 12 500
32	ca. 72	1,035	7 Oesen	9 500	4 000	2 St. 55 M./3 St. 45 M.
34	ca. 72	1,41	7 Oesen	18 000	8 500	2 St. 20 M./3 St.
9	$77^1/_2$	1,515	5 Oesen	18 000	10 500	4 St./5 St.
42	ca. 84	1,41	7 Oesen	12 500 (Anfangszahl)	sinkt sofort	0 St./2 St. 25 M.
31	ca. 96	1,355	7 Oesen	13 000	5 000	3 St./3 St. 40 M.
35	ca. 96	1,55	7 Oesen	10 000	[+ 400]	2 St. 35 M./3 St. 10 M.
10	ca. 122	1,94	6 Oesen	12 500	500	13 St. 30 M./24 St. 30 M.

Tabelle V.

Impfungen mit Kokken, aus dem Blute auf der Höhe der Infection gezüchtet					Impfungen mit den ersten aus dem Blute gezüchteten Kokken				
Kaninchen	Gewicht gr	Alter der Cultur im Kaninchenblute	Dauer des Lebens nach der Impfung	Zeit des Auftretens d. Kokken im Blute, n. d. Impfung	Kaninchen	Gewicht gr	Alter der Cultur im Kaninchenblute	Dauer des Lebens nach der Impfung	Zeit des Auftretens d. Kokken im Blute, n. d. Impfung
Gruppe I:									
D	1060	40 St.	50 St.	2 St. 50 M.	D +	1043	2 St. 50 M.	66 St.	3 St. 15 M.
E	1035	40 St.	64 St.	3 St. 45 M.	D ++	1041	2 St. 50 M.	58 St.	2 St. 55 M.
Gruppe II:									
F	1477	$41^1/_2$ St.	$44^1/_2$ St.	3 St. 40 M.	F +	1410	3 St. 40 M.	84 St.	2 St. 25 M.
G	1410	$41^1/_2$ St.	63 St.	3 St. 00 M.	F ++	1546	3 St. 40 M.	84 St.	3 St. 10 M.
Gruppe III:									
H	1039	$44^1/_2$ St.	32 St.	3 St. 15 M.	H +	1264	3 St. 15 M.	22 St.	2 St. 10 M.
I	1143	$44^1/_2$ St.	34 St.	3 St. 15 M.	H ++	952	3 St. 15 M.	$22^1/_2$ St.	2 St. 20 M.
Gruppe IV:									
J	1115	19 St.	42 St.	Ueber 3 St.	K +	1110	2 St. 35 M.	$20^1/_2$ St.	3 St. 35 M.
K	1145	19 St.	$22^1/_2$ St.	2 St. 35 M.	K ++	1265	2 St. 35 M.	$37^1/_2$ St.	Ueber $3^1/_2$ St.
Durchschnitt	1178	$36^1/_4$ St.	44 St.	3 St. 04 M.	Durchschnitt	1201	3 St. 05 M.	49 St.	2 St. 49 M.
Impfungen mit Kokken, gleich nach dem Tode aus dem Blute gezüchtet					Impfungen mit den ersten aus dem Blute gezüchteten Pneumokokken				
A	1370	Nach d. Tode	55 St.	4 St. 10 M.	A +	1320	4 St. 10 M.	45 St.	3 St. 50 M.
B	1350	Nach d. Tode	35 St.	3 St. 15 M.	B +	1670	3 St. 15 M.	31 St.	—
					B ++	1210	3 St. 15 M.	31 St.	—
C	1080	Nach d. Tode	50 St.	3 St. 45 M.	C +	1257	3 St. 45 M.	47 St.	3 St. 50 M.
					C ++	1355	3 St. 45 M.	! 102 St.	3 St. 40 M.
Durchschnitt	1267	Nach d. Tode	47 St.	3 St. 43 M.	Durchschnitt	1362	3 St. 38 M.	51 St.	3 St. 47 M.

Tabelle VI.

Impfungen mit Kokken, aus dem Blute auf der Höhe der Infection gezüchtet				Impfung mit den ersten aus dem Blute gezüchteten Pneumokokken			
Mausgruppe	Gewicht	Impfung	Dauer d. Lebens nach der Impfung	Mausgruppe	Gewicht	Impfung	Dauer d. Lebens nach der Impfung
5 Mäuse I a	75,0	2 Oesen Pneumokokkenbouillon (24 St. alt) vom Blute des Kaninchens $41\frac{1}{2}$ St. nach dessen Impfg. gezüchtet.	$23\frac{1}{2}$ St. 26 St. 29 St. $30\frac{1}{2}$ St. 41 St. durchschnittl. $30,^{0}$ St.	5 Mäuse I b	75,0	2 Oesen Pneumokokkenbouillon (24 St. alt) vom Blute des Kaninchens $3\frac{1}{4}$ St. nach dessen Impfg. gezüchtet.	33 St. 33 St. 33 St. 39 St. 40 St. durchschnittl. $35,^{6}$ St.
5 Mäuse II a	66,0	2 Oesen Pneumokokkenbouillon (24 St. alt) vom Blute des Kaninchens $44\frac{1}{2}$ St. nach dessen Impfg. gezüchtet.	24 St. $24\frac{1}{2}$ St. 25 St. 27 St. $31\frac{1}{2}$ St. durchschnittl. $26,^{4}$ St.	5 Mäuse II b	65,5	2 Oesen Pneumokokkenbouillon (24 St. alt) vom Blute des Kaninchens $3\frac{1}{4}$ St. nach dessen Impfg. gezüchtet.	28 St. 28 St. 28 St. 28 St. 28 St. durchschnittl. $28,^{0}$ St.
				8 Mäuse III b	88,0	2 Oesen Pneumokokkenbouillon (24 St. alt) vom Blute des Kaninchens $2\frac{1}{2}$ St. nach der Impfung desselben.	$24\frac{1}{4}$ St. $24\frac{3}{4}$ St. 40 St. $43\frac{1}{4}$ St.
						2 Oesen Pneumokokkenbouillon (24 St. alt) vom Blute des Kaninchens $3\frac{1}{2}$ St. nach der Impfung desselben.	34 St. 34 St. 45 St. 54 St. durchschnittl. $37,^{4}$ St.

Kaninchen 1.

Gewicht 1940,0. Gelb. Datum 19. V. 98. Impfung 5 Oesen Pneumokokkenbouillon.

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
	9^{15} Vorm.	38,9	240	72	8 950
	10^{55} „	Impfung			
a)	2^{45} Nachm.	39,3	208	108	9 650
b)	6^{45} „	39,5	220	96	12 350
c)	10^{20} „	40,5	244	168	17 700
	20. V. 98.				
d)	8^{45} Vorm.	40,8	260	88	4 750
e)	12^{05} Nachm.	40,9	260	104	2 400
f)	5^{30} „	40,7	236	140	2 600
	10^{30} „	40,5	248	72	
	21. V. 98.	Todt aufgefunden.			

Bouillon	Agar-Ausstrich
a) Nichts gewachsen	a) Nichts gewachsen
b) „ „	b) „ „
c) „ „	c) „ „
d) Pneumokokken in Reincultur	d) Pneumokokken in Reincultur
e) „ „	e) „ „
f) „ „	f) „ „

Dauer des Lebens nach der Impfung 2 Tage.

Kaninchen 2.

Gewicht 1500,0. Gelb. Datum 21. V. 98. Impfung 5 Oesen Pneumokokkenbouillon, 22 Stunden alt.

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
	7^{30} Vorm.	39,5	264	74	8 250
	8^{00} „	Impfung			
	9^{00} „	39,7	236	82	9 700
	10^{00} „	39,8	220	64	10 300
	11^{00} „	40,1	244	72	9 950
	12^{00} „	39,9	236	51	6 400
	1^{00} Nachm.	40,0	236	64	9 350
a)	2^{45} „	40,5	232	64	8 350
b)	5^{45} „	40,4	232	68	7 850
c)	9^{45} „	40,4	244	76	7 400
	22. V. 98.				
d)	8^{30} Vorm.	40,3	276	56	7 550
	23. V. 98.	Todt aufgefunden.			

Bouillon	Agar-Ausstrich
a) Nichts gewachsen	a) Nichts gewachsen
b) „ „	b) „ „
c) „ „	c) „ „
d) Pneumokokken in Reincultur	d) Pneumokokken in Reincultur

Sectionsbefund: Starker Erguss in Bauchhöhle und Pericard.
Dauer des Lebens nach der Impfung ca. 2 Tage.
Pneumokokken nachgewiesen 24 Std. 30 Min. post infect.

Kaninchen 7.

Gewicht 1800,0. Gelb. Datum 15. VI. 98. Impfung 7 Oesen Pneumokokkenbouillon.

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
	9^{00} Vorm.	39,2	220	92	12 200
	9^{30} ,,	Impfung			14 250
	10^{05} ,,				19 200
	11^{00} ,,	39,4	234	60	16 600
a)	12^{30} Nachm.	39,4	224	44	16 200
b)	3^{00} ,,	39,8	232	28	11 700
c)	5^{15} ,,	39,8	260	52	9 900
d)	11^{30} ,,	40,2	296	60	5 200
	16. VI. 98.				
e)	9^{30} Vorm.	39,7	240	60	8 200
	3^{30} Nachm.				

Thier getödtet in der Agone, Pneumokokken im Blute in Reincultur.

	Bouillon		Agar-Ausstrich
a)	Nichts gewachsen	a)	Nichts gewachsen
b)	,, ,,	b)	,, ,,
c)	Pneumokokken in Reincultur	c)	Pneumokokken in Reincultur
d)	,, ,,	d)	,, ,,
e)	,, ,,	e)	,, ,,

Dauer des Lebens nach der Impfung 30 Std. (in der Agone getödtet). Auftreten der Kokken im Blute 6—8 Std. 15 Min. post infect.

Kaninchen 8.

Gewicht 2000,0. Gelb. Datum 16. VI. 98. Impfung 7 Oesen Pneumokokkenbouillon.

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
	10^{15} Vorm.	37,5	224	102	8 600
	10^{25} ,,	Impfung			
	11^{05} ,,				7 600
	11^{35} ,,				9 000
	12^{15} Nachm.				7 800
	12^{50} ,,	38,4	220	72	9 400
a)	3^{00} ,,	38,7	212	116	7 200
b)	4^{30} ,,				6 300
c)	7^{15} ,,	39,6	220	84	5 000
d)	11^{15} ,,	40,3	280	80	3 000
	17. VI. 98.				
e)	7^{30} Vorm.	40,0	276	76	3 000
	3^{15} Nachm.	40,6	272	112	2 300
	18. VI. 98.	Todt aufgefunden.			

	Bouillon		Agar-Ausstrich
a)	Pneumokokken in Reincultur	a)	Pneumokokken in Reincultur
b)	,, ,,	b)	,, ,,
c)	,, ,,	c)	,, ,,
d)	,, ,,	d)	,, ,,
e)	,, ,,	e)	,, ,,

Dauer des Lebens nach der Impfung 41½ Stunden.
Auftreten der Kokken im Blute 4 Std. 35 Min. post infect.

Kaninchen 9.

Gewicht 1515,0. Grau. Datum 17. VI. 98. Impfung 5 Oesen Pneumokokkenbouillon.

Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
10⁰⁰ Vorm.	37,9	220	80	7 400
10³⁰ „	Impfung			
11³⁰ „				6 000
12³⁰ Nachm.				8 000
a) 2³⁰ „	39,0	240	196	17 900
b) 3³⁰ „				8 800
c) 4³⁰ „	38,7	234	198	9 700
d) 5⁴⁵ „				9 700
e) 6⁴⁵ „				8 600
f) 7⁴⁵ „	39,6	232	116	5 200
g) 9⁴⁵ „	39,5	240	128	4 100
18. VI. 98.				
11¹⁵ Vorm.	40,2	256	136	1 400
12³⁰ Nachm.	40,5	304	122	1 400
19. VI. 98.				
2⁴⁰ Nachm.	40,6	280	92	1 400
20. VI. 98.				
9⁰⁰ Vorm.				2 600
4 Nachm. gestorben.				

Bouillon	Agar-Ausstrich
a) Nichts gewachsen	a) Nichts gewachsen
b) Pneumokokken in Reincultur	b) Pneumokokken in Reincultur
c) „ „	c) „ „
d) „ „	d) „ „
e) „ „	e) „ „
f) „ „	f) „ „
g) „ „	g) „ „

Dauer des Lebens nach der Impfung 70½ Stunden.
Auftreten der Kokken im Blute 5 Stunden post infect.

Kaninchen 10.

Gewicht 1940,0. Gelb. Datum 18. VI. 98. Impfung 6 Oesen Bouillon.

Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
9⁰⁰ Vorm.	38,5	200	72	11 900
9³⁰ „	Impfung			
10³⁰ „				12 800
11³⁰ „				12 900
12⁴⁵ Nachm.	39,3	204	124	12 500
a) 2³⁰ „				9 200
b) 3³⁰ „				8 100
c) 4⁴⁵ „				8 600

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
d)	5^{45} Nachm.				7 600
e)	6^{45} „	39,2	292	72	6 300
f)	7^{45} „				8 800
g)	11^{00} „	39,1	220	40	11 600
	19. VI. 98.				
h)	10^{00} Vorm.	39,3	220	72	8 900
	20. VI. 98.				
i)	9^{00} Vorm.	41,2	256	52	6 100
	4^{25} Nachm.	41,1	268	68	
	21. VI. 98.				
j)	9^{10} Vorm.	40,6	232	56	9 400
	6^{30} Nachm.	40,8	256	44	5 200
	22. VI. 98.				
	10^{30} Vorm.	40,4	264		8 200
	23. VI. 98.				
k)	10^{15} Vorm.	40,1	248		5 200
	8^{00} Nachm.	Gestorben.			

	Bouillon		Agar-Ausstrich
a)	Nichts gewachsen	a)	Nichts gewachsen
b)	„ „	b)	„ „
c)	„ „	c)	„ „
d)	„ „	d)	„ „
e)	„ „	e)	„ „
f)	„ „	f)	„ „
g)	„ „	g)	„ „
h)	Pneumokokken in Reincultur	h)	Pneumokokken in Reincultur
i)	„ „	i)	„ „
j)	„ „	j)	„ „
k)	„ „	k)	„ „

Tod 5½ Tag post infect.

Pneumokokken zuerst 24½ Stunden post infect.

Dauer des Lebens 131 Stunden.

Sectionsbefund: Eiterige subcutane Lymphangitis im Baucheingeweide. Wenig Milzschwellung.

Kaninchen 11.

Gewicht 1545,0. Weiss. Datum 20. VI. 98. Impfung 7 Oesen Bouillon.

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
	12^{30} Nachm.	38,6	232	60	12 600
	1^{00} „	Impfung			
	2^{30} „				17 500
a)	3^{15} „				17 400
b)	3^{45} „				17 300
c)	4^{15} „	38,2	208	78	35 700
d)	4^{50} „				22 500
e)	5^{20} „				26 700
f)	5^{55} „				20 200
g)	6^{40} „	38,6	200	24	30 600

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
h)	7^{20} Nachm.				29 900
i)	8^{25} „				22 500
	9^{45} „				26 800
	10^{40} „				19 200
	11^{15} „				22 400
	21. VI. 98.				
j)	9^{00} Vorm.	39,9	272	48	34 700
k)	2^{25} Nachm.				14 300
	7^{00} „	39,6	252	44	12 200
	22. VI. 98.	Todt aufgefunden.			

Sectionsbefund: Milz sehr gross und hart. Unterlappen der Lungen sehr blutreich. Sonst ohne Besonderheiten.

	Bouillon		Agar-Ausstrich
a)	Nichts gewachsen	a)	Nichts gewachsen
b)	„ „	b)	„ „
c)	„ „	c)	„ „
d)	„ „	d)	„ „
e)	Pneumokokken in Reincultur	e)	Nichts angegangen
f)	Nichts gewachsen	f)	„ „
g)	„ „	g)	„ „
h)	„ „	h)	„ „
i)	Pneumokokken in Reincultur	i)	Pneumokokken in Reincultur
j)	„ „	j)	„ „
k)	„ „	k)	„ „

Dauer des Lebens nach der Impfung 39 Stunden.
Auftreten der Kokken im Blute 4 Std. 20 Min. post infect.
Pneumokokken fehlen wieder 4 Std. 55 Min. post infect.
Pneumokokken wieder nachgewiesen 7 Std. 25 Min. post infect.

Kaninchen 12.

Gewicht 1390,0. Gelb. Datum 21. VI. 98. Impfung 0,1 ccm Pneumokokkenbouillon intravenös. (Bem.: Da die Randvene äusserst klein war, misslang die Injection in dieselbe, das Impfmaterial gelangte gänzlich in das subcutane Gewebe.)

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
	3^{25} Nachm.	39,3	264	144	8 200
	4^{02} „	Injection			
a)	4^{04} „				6 600
	4^{08} „				6 300
	4^{13} „				6 400
b)	4^{31} „				6 800
	4^{36} „				5 900
c)	4^{41} „				6 000
	5^{01} „				5 600
	5^{31} „				6 900
d)	5^{57} „				8 600
e)	7^{14} „	39,4	252	174	8 200
	7^{55} „				7 600
f)	1^{15} „	40,7	240	114	4 800

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
	22. VI. 98.				
g)	12^{10} Nachm.	40,2	360	84	800
	4^{00} „	Gestorben.			

Dauer des Lebens nach der Impfung 24 Stunden.
Pneumokokken zuerst 1 Std. 55 Min. post infect.

	Bouillon		Agar-Ausstrich
a)	Nichts gewachsen	a)	Nichts gewachsen
b)	„ „	b)	„ „
c)	„ „	c)	„ „
d)	Pneumokokken in Reincultur	d)	Pneumokokken in Reincultur
e)	„ „	e)	„ „
f)	„ „	f)	„ „
g)	„ „	g)	„ „

Kaninchen 13.

Gewicht 1350,0. Grau. Datum 22. VI. 98. Impfung 7 Oesen Pneumokokkenbouillon, 36 Stunden.

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
	11^{30} Vorm.	38,4	244	84	9 400
	11^{45} „	Impfung			
	1^{00} Nachm.				9 200
	2^{20} „				9 300
a)	3^{45} „				11 500
b)	4^{20} „				8 700
c)	5^{25} „	39,6	360	240	8 600
d)	6^{20} „				5 800
e)	7^{30} „	39,4	224	208	7 100
f)	11^{45} „	39,4	288	220	6 000
	23. VI. 98.				
g)	10^{20} Vorm.	40,6	280	100	2 900
	7^{15} Nachm.	40,9	332	72	1 400
	24. VI. 98 10 Vorm.	Gestorben.			

	Bouillon		Agar-Ausstrich
a)	Nichts gewachsen	a)	Nichts
b)	Pneumokokken in Reincultur	b)	Nichts gewachsen
c)	„ „	c)	Pneumokokken in Reincultur
d)	„ „	d)	„ „
e)	„ „	e)	„ „
f)	„ „	f)	„ „
g)	„ „	g)	Pneumokokken, verunreinigt

Dauer des Lebens nach der Impfung 46 Stunden.
Auftreten der Kokken im Blute 4 Std. 35 Min. post infect.

Kaninchen 14.

Gewicht 1330,0. Weiss. Datum 23. VI. 98. Impfung 5 Oesen Pneumokokkenbouillon.

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
	12^{30} Nachm.	39,2	288	264	7 500
	12^{45} „	Impfung			
	2^{30} „				9 000
	3^{25} „				8 400
a)	4^{25} „	38,6	260	120	9 600
b)	5^{00} „	(4 Std. 15 Min. post infect.)			5 400
c)	5^{25} „	(4 Std. 40 Min. post infect.)			8 900
d)	5^{40} „				9 400
e)	6^{25} „	(5 Std. 40 Min. post infect.)			9 600
f)	7^{00} „				7 800
g)	7^{45} „	39,1	308	44	14 700
h)	9^{00} „				9 000
i)	9^{35} „				7 400
j)	10^{05} „	39,0	260	128	8 000
	24. VI. 98.				
	8^{15} Vorm.	39,5	260	92	6 800
	25. VI. 98.				
	10^{00} Vorm.	39,6	240	52	6 400
	26. VI. 98.				
	11^{45} Vorm.	40,9	260	72	12 500

Thier unmittelbar nach der Zählung gestorben.

Bouillon	Agar-Ausstrich
a) Nichts gewachsen	a) Nichts gewachsen
b) Pneumokokken in Reincultur	b) Pneumokokken in Reincultur
c) „ „	c) „ „
d) Nichts gewachsen	d) Nichts gewachsen
e) Pneumokokken in Reincultur	e) Pneumokokken in Reincultur
f) „ „	f) „ „
g) „ „	g) „ „
h) „ „	h) „ „
i) „ „	i) „ „
j) „ „	j) „ „

Dauer des Lebens nach der Impfung $11\frac{1}{2}$ Stunden.
Auftreten der Kokken im Blute nach 4 Std. 15 Min.

Kaninchen 15.

Gewicht 1305,0. Grau. Datum 24. VI. 98. Impfung 6 Oesen Blut von Kaninchen Nr. 14 gleich nach dem Tode, Pneumokokken in Reincultur enthaltend.

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
	11^{25} Vorm.	37,5	280	100	8 300
	11^{30} „	Impfung			
	12^{45} „				14 400
a)	2^{00} „				13 100
b)	2^{30} „				17 600
c)	3^{00} „				9 000
d)	3^{35} „				6 700
e)	4^{20} „	38,4	288	92	8 000
f)	6^{45} „	38,9	260	112	5 100

Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
25. VI. 98.				
10^{00} Vorm.	40,4	352	60	2 500
26. VI. 98.	Todt aufgefunden.			

Bouillon	Agar-Ausstrich
a) Nichts gewachsen	a) Nichts gewachsen
b) „ „	b) „ „
c) Verunreinigung	c) Keine Pneumokokken; Verunreinigung
d) Pneumokokken in Reincultur	d) Pneumokokken in Reincultur
e) „ „	e) „ „
f) „ „	f) „ „

Dauer des Lebens nach der Impfung $40\frac{1}{2}$ Stunden.
Auftreten der Kokken im Blute 4 Std. 5 Min. post infect.

Kaninchen 16.

Gewicht 1420,0. Grau. Datum 25. VI. 98. Impfung 5 Oesen Pneumokokkenbouillon.

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
	11^{25} Vorm.	38,8	236	108	7 100
	11^{30} „	Impfung			
	1^{00} Nachm.				6 400
a)	2^{45} „				10 000
b)	3^{25} „				9 600
c)	4^{00} „	39,2	232	124	11 900
d)	4^{30} „				9 600
e)	5^{00} „				8 400
f)	5^{30} „				9 300
g)	6^{45} „	39,0	260	108	10 700
	26. VI. 98.				
	12^{15} Nachm.	39,9	356	112	3 600

Gestorben 27. VI. 98 Vormittags.

Bouillon	Agar-Ausstrich
a) Nichts gewachsen	a) Nichts gewachsen
b) „ „	b) „ „
c) „ „	c) „ „
d) Pneumokokken in Reincultur	d) Pneumokokken in Reincultur
e) „ „	e) „ „
f) „ „	f) „ „
g) „ „	g) „ „

Dauer des Lebens nach der Impfung 48 Stunden.
Auftreten der Kokken im Blute 5 Stunden post infect.

Kaninchen 20.

Gewicht 1145,0. Braun. Datum 24. VIII. 98. Impfung 0,2 ccm Pneumokokkenbouillon ($41\frac{1}{2}$ Stunden alt) in die rechte Ohrvene.

		Tageszeit		Temperatur	Puls	Resp.
Von der linken Ohrvene.		9^{51½}	Vorm.	Impfung		
	a)	9^{55½}	"			
	b)	10⁰³	"	38,6	252	102
	c)	10³²	"			
	d)	11⁰⁰	"			
	e)	11⁴⁵	"			
	f)	12¹⁸	Nachm.			
	g)	12⁴⁸	"	39,9	294	114
	h)	1¹⁰	"			
		6³⁰	"	40,9	270	138
		25. VIII. 98.				
		2³⁰	Nachm.	41,4	240	108
		26. VIII.				
		8⁰⁰	Vorm.	Gestorben.		

Bouillon			Agar-Ausstrich		
a)	Pneumokokken in	Reincultur	a)	Pneumokokken in	Reincultur
b)	"	"	b)	"	"
c)	"	"	c)	"	"
d)	"	"	d)	"	"
e)	"	"	e)	"	"
f)	"	"	f)	"	"
g)	"	"	g)	"	"
h)	"	"	h)	"	"

Kaninchen 21.

Gewicht 1600,0. Gelb-Weiss. Datum 25. VIII. 98. Impfung 0,2 ccm Pneumokokkenbouillon (26 Stunden alt) in die rechte Ohrvene.

		Tageszeit		Temperatur	Puls	Resp.
Von der linken Ohrvene		3¹⁵	Nachm.	39,5	240	72
		3^{31½}	"	Impfung		
	a)	3^{33½}	"			
	b)	3⁴⁰	"			
	c)	4⁰⁰	"			
	d)	4³⁷	"			
	e)	5¹⁰	"			
	f)	5²⁵	"	37,2	270	108

26. VIII. 98. Todt aufgefunden.

Bouillon			Agar-Ausstrich	
a)	Pneumokokken in	Reincultur	a)	Keine von den Culturen angegangen
b)	"	"	b)	
c)	Pneumokokken;	Verunreinigung	c)	
d)	Pneumokokken in	Reincultur	d)	
e)	"	"	e)	
f)	"	"	f)	

Controlmäuse.

Von den Bouillonculturen waren Mäuse geimpft. Diese gingen prompt zu Grunde nach (durchschnittlich) 28 Stunden. In dem Blut der Mäuse

liessen sich reichliche Pneumokokken finden. Die Dosis war für jede Maus 2 Oesen subcutan.

Kaninchen 22.

Gewicht 1147,0. Braun. Datum 27. VIII. 98. Impfung wie Nr. 21 intravenös.

		Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.
		9^{00} Vorm.	39,0	240	144
Von der linken Ohrvene.		9^{24} „	Impfung		
	a)	9^{29} „			
	b)	9^{33} „			
	c)	9^{55} „			
	d)	10^{35} „			
	e)	11^{00} „			
	f)	11^{30} „			
	g)	11^{35} „			
	h)	12^{00} „			
	i)	12^{35} „			
		6^{25} „	40,9	300	174

28. VIII. 98. Todt aufgefunden.

Blut nach dem Tode reichliche Pneumokokken.

	Bouillon		Agar-Ausstrich
a)	Pneumokokken in Reincultur	a)	Keine von den Culturen auf Agar angegangen
b)	„ „	b)	
c)	„ „	c)	
d)	„ „	d)	
e)	„ „	e)	
f)	„ „	f)	
g)	„ „	g)	
h)	„ „	h)	
i)	„ „	i)	

Controlmäuse.

Mit den Bouillonculturen a, b, c, e und i waren 5 Mäuse geimpft. Diese gingen prompt zu Grunde nach (durchschnittlich) 36 Stunden. In dem Blute von Allen waren reichlich Pneumokokken. Die Dosis war für jede Maus 2 Oesen subcutan.

Kaninchen 23.

Gewicht 1129,0. Braun. Datum 27. VIII. 98. Impfung wie Nr. 21 intravenös.

		Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.
Von der linken Ohrvene		2^{45} Nachm.	38,9	234	138
		3^{06} „	Impfung		
	a)	3^{10} „			
	b)	3^{19} „			
	c)	3^{44} „			
	d)	4^{20} „			
	e)	4^{55} „			
	f)	5^{35} „			
	g)	5^{55} „			
	h)	6^{20} „	39,1	312	78

Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.
28. VIII. 98.			
11^{00} Vorm.	40,0	300	60
4^{00} Nachm.	Gestorben.		

Blut nach dem Tode enthält reichlich Pneumokokken.

Bouillon	Agar-Ausstrich
a) Pneumokokken in Reincultur	a) Pneumokokken in Reincultur
b) „ „	b) „ „
c) „ „	c) „ „
d) „ „	d) „ „
e) „ „	e) „ „
f) „ „	f) „ „
g) „ „	g) „ „
h) „ „	h) „ „

Controlmäuse.

Mit Culturen a, b, c, f und h waren 5 Mäuse geimpft. Diese gingen prompt zu Grunde nach (durchschnittlich) 37 Stunden. In dem Blute von Allen waren reichlich Pneumokokken. Die Dosis war für jede Maus 2 Oesen subcutan.

Kaninchen 27.

Gewicht 1370,0. Weiss. Datum 7. VIII. 98. Impfung 7 Oesen Pneumokokkenbouillon, 32 Stunden alt, subcutan.

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
	9^{00} Vorm.	38,5	252	120	5 500
	9^{10} „	Impfung			
	10^{50} „				6 900
a)	12^{05} Nachm.				18 800
b)	12^{30} „				13 200
c)	12^{55} „	39,3	282	100	8 800
d)	1^{20} „				9 000
e)	3^{40} „	39,4	220	88	12 100
f)	6^{50} „	39,8	294	120	6 500
	8. VIII. 98.				
	8^{20} Vorm.	41,1	294	72	3 800
	6^{10} Nachm.	41,4	294	114	1 200
	9. VIII. 98.				
	11^{00} Vorm.	40,0	300	50	1 200
	4^{00} Nachm.	Gestorben.			

Bouillon	Agar-Ausstrich
a) Nichts gewachsen	a) Nichts gewachsen
b) „ „	b) „ „
c) „ „	c) „ „
d) Pneumokokken in Reincultur	d) Pneumokokken in Reincultur
e) „ „	e) „ „
f) „ „	f) „ „

Todt aufgefunden 54 Std. 50 Min. post infect.

Pneumokokken zuerst nachgewiesen 3 Std. 45 Min. post infect.

Kaninchen 28.

Gewicht 1320,0. Weiss. Datum 8. VIII. 98. Impfung 7 Oesen Pneumokokkenbouillon.

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
	1^{00} Nachm.	39,4	274	210	6 600
	1^{05} „	Impfung			
a)	4^{15} „	39,4	240	210	7 900
b)	4^{55} „				8 100
c)	5^{45} „				10 300
d)	6^{40} „				9 600
	9. VIII. 98.				
	11^{00} Vorm.	40,3	312	114	1 400
	10. VIII. 98.				
	10^{00} Vorm.	Gestorben.			

	Bouillon		Agar-Ausstrich
a)	Nichts gewachsen	a)	Nichts gewachsen
b)	Pneumokokken in Reincultur	b)	Pneumokokken in Reincultur
c)	„ „	c)	„ „
d)	„ „	d)	„ „

Tod spätestens 45 Stunden nach der Impfung.

Pneumokokken im Blut zuerst nachgewiesen 3 Std. 10 Min. nach der Impfung.

Kaninchen 29.

Gewicht 1080,0. Weiss. Datum 11. VIII. 98. Impfung 7 Oesen Pneumokokkenbouillon.

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
	12^{30} Nachm.	39,4	270	102	7 100
	12^{45} „	Impfung			
a)	3^{55} „				7 100
b)	4^{30} „	38,4	270	120	7 700
c)	5^{00} „				11 400
d)	5^{40} „				7 600
e)	6^{15} „	39,2	274	102	8 800
	12. VIII. 98.				
	10^{00} Vorm.	40,2	300	42	2 600
	3^{00} Nachm.	Gestorben.			

	Bouillon		Agar-Ausstrich
a)	Nichts gewachsen	a)	Nichts gewachsen
b)	Pneumokokken in Reincultur	b)	Pneumokokken in Reincultur
c)	„ „	c)	„ „
d)	„ „	d)	„ „
e)	„ „	e)	„ „

Todt aufgefunden $26\frac{1}{4}$ Stunden post infect.

Pneumokokken zuerst nachgewiesen 4 Stunden post infect.

Kaninchen 30.

Gewicht 1257,0. Weiss. Datum 12. VIII. 98. Impfung 7 Oesen Pneumokokkenbouillon.

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
	4^{30} Nachm.	38,9	270	90	7 100
	4^{45} „	Impfung			
a)	8^{00} „	39,2	252	114	6 800
b)	8^{35} „				7 000
c)	9^{25} „				7 200
d)	10^{10} „				8 700
	13. VIII. 98.				
	10^{30} Vorm.	40,2	300	54	1 600
	14. VIII. 98.				
e)	9^{30} Vorm.	39,2	318	42	1 000
	4^{00} Nachm.	Gestorben.			

	Bouillon		Agar-Ausstrich
a)	Nichts gewachsen	a)	Nichts gewachsen
b)	Pneumokokken in Reincultur	b)	Pneumokokken in Reincultur
c)	„ „	c)	„ „
d)	„ „	d)	„ „
e)	„ „	e)	„ „

Todt aufgefunden $47^1/_4$ Stunden post infect.
Pneumokokken zuerst nachgewiesen 4 Std. 5 Min. post infect.

Kaninchen 31.

Gewicht 1355,0. Weiss. Datum 12. VIII. 98. Impfung 7 Oesen Pneumokokken-Bouillon.

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
	5^{00} Nachm.	38,9	240	144	7 800
	5^{15} „	Impfung			
a)	8^{15} „	39,2	258	168	7 800
b)	8^{55} „				8 200
c)	9^{45} „				12 800
d)	10^{35} „				10 600
	13. VIII. 98.				
	11^{00} Vorm.	40,3	270	126	4 400
	14. VIII. 98.				
e)	9^{50} Vorm.	40,4	270	102	2 800
	15. VIII. 98.				
f)	10^{10} Vorm.	40,4	300	60	5 700
	16. VIII. 98.				
g)	9^{10} Vorm.	41,0	342	54	8 600
	11^{00} Nachm.	Gestorben.			

	Bouillon		Agar-Ausstrich
a)	Nichts gewachsen	a)	Nichts gewachsen
b)	Pneumokokken in Reincultur	b)	Pneumokokken in Reincultur
c)	„ „	c)	„ „
d)	„ „	d)	„ „
e)	„ „	e)	„ „
f)	„ „	f)	„ „
g)	„ „	g)	„ „

Todt gefunden $91^3/_4$ Stunden post infect.
Pneumokokken zuerst nachgewiesen 3 Std. 40 Min. post infect.

Kaninchen 32.

Gewicht 1035,0. Weiss. Datum 15. VIII. 98. Impfung 7 Oesen Pneumokokkenbouillon.

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
	12^{15} Nachm.	39,2	240	114	5 600
	12^{30} „	Impfung			
a)	3^{25} „				5 300
b)	4^{15} „				9 300
c)	4^{45} „				4 000
d)	5^{25} „				4 600
	16. VIII. 98.				
	10^{20} Vorm.	41,0	270	138	2 200
	17. VIII. 98.				
	6^{15} Nachm.	41,0	330	120	2 200
	18. VIII. 98.	Todt aufgefunden.			

	Bouillon		Agar-Ausstrich
a)	Nichts gewachsen	a)	Nichts gewachsen
b)	Pneumokokken in Reincultur	b)	Pneumokokken in Reincultur
c)	„ „	c)	„ „
d)	„ „	d)	„ „

Todt aufgefunden 3 Tage nach der Infection.
Pneumokokken zuerst nachgewiesen 3 Std. 45 Min. post infect.

Kaninchen 33.

Gewicht 1477,0. Braun. Datum 19. VIII. 98. Impfung 7 Oesen Pneumokokkenbouillon.

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
	12^{10} Nachm.	38,3	288	150	5 800
	12^{25} „	Impfung			
a)	2^{40} „				7 000
b)	3^{25} „				6 400
c)	4^{05} „				7 600
d)	5^{00} „	39,3	216	216	6 800
	20. VIII. 98.				
	9^{00} Vorm.	40,2	228	54	2 000
	21. VIII. 98.				
e)	8^{55} Vorm.				2 800
	8^{00} Nachm.	Gestorben.			

	Bouillon		Agar-Ausstrich
a)	Nichts gewachsen	a)	Nichts gewachsen
b)	„ „	b)	„ „
c)	Pneumokokken in Reincultur	c)	Pneumokokken; Reincultur
d)	„ „	d)	„ „
e)	„ „	e)	„ „

Todt aufgefunden $55\frac{1}{2}$ Stunden post infect.
Pneumokokken zuerst nachgewiesen 3 Std. 40 Min. post infect.

Kaninchen 34.

Gewicht 1410,0. Braun. Datum 19. VIII. 98. Impfung 7 Oesen Pneumokokkenbouillon.

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
	11^{00} Vorm.	38,6	300	66	9 600
	12^{45} Nachm.	Impfung			
a)	3^{05} „				11 800
b)	3^{45} „				10 800
c)	4^{25} „				10 800
d)	5^{25} „	38,9	234	144	18 000
	20. VIII. 98.				
	9^{45} Vorm.	41,0	228	78	3 600
	21. VIII. 98.				
e)	9^{05} Vorm.				3 000
	22. VIII. 98.	Todt aufgefunden.			

	Bouillon		Agar-Ausstrich
a)	Keine Pneumokokken; Verunreinigung mit Tetragenus	a)	Keine Pneumokokken; ein paar Colonieen Tetragenus
b)	Pneumokokken; Reincultur	b)	Pneumokokken; Reincultur
c)	„ „	c)	„ „
d)	„ „	d)	„ „
e)	„ „	e)	„ „

Tod ca. 3 Tage nach der Infection.
Pneumokokken zuerst nachgewiesen 3 Std. 45 Min. post infect.

Kaninchen 35.

Gewicht 1546,0. Braun. Datum 20. VIII. 98. Impfung 7 Oesen Pneumokokkenbouillon.

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
	4^{00} Nachm.	38,9	270	240	9 800
	4^{40} „	Impfung			
a)	7^{15} „				10 000
b)	7^{50} „				10 200
c)	8^{45} „				7 000
	21. VIII. 98.				
	10^{45} Vorm.	41,5	276	156	2 600
	22. VIII. 98.				
d)	4^{40} Nachm.	40,3	234	78	1 800
	24. VIII. 98.	Todt aufgefunden.			

	Bouillon		Agar-Ausstrich
a)	Nichts gewachsen	a)	Nichts gewachsen
b)	Pneumokokken; Reincultur	b)	Pneumokokken; Reincultur
c)	„ „	c)	„ „
d)	„ „	d)	„ „

Todt aufgefunden 4 Tage nach der Infection.
Pneumokokken zuerst nachgewiesen 3 Std. 10 Min. post infect.

Kaninchen 36.

Gewicht 1039,0. Schwarz. Datum 22. VIII. 98. Impfung 7 Oesen Pneumokokkenbouillon.

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
	9^{15} Vorm.	39,1	264	132	8 500
	9^{30} „	Impfung			
a)	11^{30} „				8 800
b)	12^{10} Nachm.				9 200
c)	12^{45} „				9 900
d)	1^{15} „				11 300
	2^{50} „	39,6	270	138	7 200
	23. VIII. 98.				
	2^{30} Nachm.	40,9	300	150	1 800
	5^{30} „	Gestorben.			

Bouillon	Agar-Ausstrich
a) Nichts gewachsen	a) Nichts gewachsen
b) „ „	b) „ „
c) Pneumokokken in Reincultur	c) Pneumokokken in Reincultur
d) „ „	d) „ „

Todt aufgefunden 32 Stunden post infect.
Pneumokokken zuerst nachgewiesen 3 Std. 15 Min. post infect.

Kaninchen 37.

Gewicht 1143,0. Weiss. Datum 22. VIII. 98. Impfung 7 Oesen Pneumokokkenbouillon.

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
	9^{30} Vorm.	38,9	216	120	8 800
	9^{45} „	Impfung			
a)	11^{50} „				10 700
b)	12^{25} Nachm.				9 700
c)	1^{00} „				10 800
d)	1^{35} „				18 600
	3^{00} „	39,1	210	126	12 000
	23. VIII. 98.				
	2^{45} Nachm.	41,6	270	108	2 000
	8^{00} „	Gestorben.			

Bouillon	Agar-Ausstrich
a) Nichts gewachsen	a) Nichts gewachsen
b) „ „	b) „ „
c) Pneumokokken in Reincultur	c) Pneumokokken in Reincultur
d) Nichts gewachsen	d) Nichts gewachsen

2 Mäuse mit der Cultur c) geimpft (Dosis 2 Oesen) gingen prompt zu Grunde nach 33 und 43 Stunden, das Blut zeigte in beiden Fällen Pneumokokken in Reincultur.

Tod $34^1/_4$ Stunden post infect.
Pneumokokken zuerst $3^1/_4$ Stunden post infect.
Pneumokokken fehlen wieder 3 Std. 50 Min. post infect.

Kaninchen 38.

Gewicht 1145,0. Schwarz. Datum 25. VIII. 98. Impfung 7 Oesen Pneumokokkenbouillon, 25 Stunden alt.

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
	9^{05} Vorm.	38,1	252	114	12 300
	9^{50} „	Impfung			
a)	11^{48} „				15 900
b)	12^{25} Nachm.				22 900
c)	1^{00} „				14 900
	6^{30} „	39,6	234	132	12 400
	26. VIII. 98.				
d)	8^{10} Vorm.	39,2	Herztöne nicht hörbar	42	2 000
	8^{15} „	Gestorben.			

	Bouillon	Agar-Ausstrich
a)	Nichts gewachsen	Nichts gewachsen
b)	Pneumokokken in Reincultur	Pneumokokken in Reincultur
c)	„ „	„ „
d)	„ „	Pneumokokken; Verunreinigung

Tod 22 Std. 25 Min. post infect.
Pneumokokken zuerst nachgewiesen 2 Std. 35 Min. post infect.

Kaninchen 39.

Gewicht 1110,0. Schwarz. Datum 26. VIII. 98. Impfung 7 Oesen Pneumokokkenbouillon, 25 Stunden alt.

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
	2^{15} Nachm.	38,8	210	90	5 400
	2^{20} „	Impfung			
a)	4^{00} „				5 400
b)	4^{35} „				9 300
c)	5^{10} „				8 500
d)	5^{55} „				10 800
e)	6^{45} „				6 800
	27. VIII. 98.				
	10^{00} Vorm.	40,7	200	78	600
	11^{00} „	Gestorben.			

	Bouillon	Agar-Ausstrich
a)	Nichts gewachsen	Nichts gewachsen
b)	„ „	„ „
c)	„ „	„ „
d)	Pneumokokken in Reincultur	Pneumokokken in Reincultur
e)	„ „	„ „

Tod 20 Std. 40 Min. post infect.
Pneumokokken zuerst nachgewiesen 3 Std. 35 Min. post infect.

Kaninchen 40.

Gewicht 952,0. Schwarz. Datum 23. VIII. 98. Impfung 7 Oesen Pneumokokkenbouillon.

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
	12^{00} Nachm.	39,6	240	120	12 200
	1^{15} „	Impfung			
a)	3^{25} „				7 500
b)	4^{15} „				7 900
c)	4^{50} „				5 400
d)	5^{30} „	39,3	270	126	9 800
	24. VIII. 98.				
e)	8^{30} Vorm.	39,0			1 800
	11^{45} „	Todt.			

Bouillon		Agar-Ausstrich	
a)	Pneumokokken in Reincultur	a)	Pneumokokken in Reincultur
b)	„ „	b)	„ „
c)	„ „	c)	„ „
d)	„ „	d)	„ „
e)	„ „	e)	„ „

Tod 22 1/2 Stunden post infect.
Pneumokokken zuerst aufgefunden 2 Std. 10 Min. post infect.

Kaninchen 41.

Gewicht 1264,0. Braun. Datum 23. VIII. 98. Impfung 7 Oesen Pneumokokkenbouillon.

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
	12^{15} Nachm.	39,6	270	240	11 100
	12^{55} „	Impfung			
a)	3^{05} „				6 700
b)	3^{40} „				8 000
c)	4^{30} „				6 600
d)	5^{10} „	39,3	300	126	7 500
	24. VIII. 98.				
e)	8^{10} Vorm.	40,2	324	138	1 200
	11^{15} „	Todt.			

Bouillon		Agar-Ausstrich	
a)	Pneumokokken in Reincultur	a)	Pneumokokken in Reincultur
b)	„ „	b)	„ „
c)	„ „	c)	„ „
d)	„ „	d)	„ „
e)	„ „	e)	„ „

Todt aufgefunden 22 Std. 20 Min. post infect.
Pneumokokken zuerst aufgefunden 2 Std. 10 Min. post infect.

Kaninchen 42.

Gewicht 1410,0. Braun. Datum 20. VIII. 98. Impfung 7 Oesen Pneumokokkenbouillon.

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
	4^{15} Nachm.	39.4	240	270	12 500
	4^{25} „	Impfung			
a)	6^{50} „				8 200
b)	7^{35} „				9 900
c)	8^{20} „				8 600

Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
21. VIII. 98.				
10^{30} Vorm.	42,0	264	132	5 100
22. VIII. 98.				
d) 4^{15} Nachm.	41,3	222	138	4 600
23. VIII. 98.				

Kokken reichlich im Deckglas-Präparat.

24. VIII. 98. Todt aufgefunden.

Bouillon	Agar-Ausstrich
a) Pneumokokken in Reincultur	a) Pneumokokken in Reincultur
b) „ „	b) „ „
c) „ „	c) „ „
d) „ „	d) „ „

Tod ca. $3^1/_2$ Tage post infect.

Pneumokokken zuerst aufgefunden 2 Std. 25 Min. post infect.

Kaninchen 43.

Gewicht 1350,0. Weiss. Datum 10. VIII. 98. Impfung 7 Oesen Pneumokokkenbouillon.

Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
5^{05} Nachm.	37,8	192	42	8 800
5^{15} „	Impfung			
a) 8^{30} „	39,6	240	144	11 200
b) 9^{09} „				10 500
c) 9^{30} „				7 600
d) 10^{00} „	39,5	300	48	7 000
11. VIII. 98.				
9^{30} Vorm.	40,2	276	42	4 200
6^{45} Nachm.	40,7	300	32	1 200

12. VIII. 98. Todt aufgefunden.

Bouillon	Agar-Ausstrich
a) Pneumokokken in Reincultur	a) Pneumokokken in Reincultur
b) „ „	b) „ „
c) „ „	c) „ „
d) „ „	d) „ „

Tod nach ca. $1^1/_2$ Tagen.

Pneumokokken zuerst aufgefunden 3 Std. 15 Min. post infect.

Kaninchen 44.

Gewicht 1060,0. Braun. Datum 15. VIII. 98. Impfung 7 Oesen Pneumokokkenbouillon, 26 Stunden alt.

Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
11^{45} Vorm.	39,2	294	300	5 800
12^{15} Nachm.	Impfung			
a) 3^{05} „	39,2	276	288	5 800
b) 3^{45} „				5 800
c) 4^{20} „				7 900
d) 5^{05} „				6 800
e) 5^{45} „				5 200

Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
16. VIII. 98.				
10^{15} Vorm.	41,2	300	150	2 600
17. VIII. 88.				
3^{00} Nachm.	Gestorben.			

Bouillon	Agar-Ausstrich
a) Pneumokokken in Reincultur	a) Pneumokokken in Reincultur
b) " "	b) " "
c) " "	c) " "
d) " "	d) " "
e) " "	e) " "

Tod ca. 2 Tage post infect.
Pneumokokken zuerst aufgefunden 2 Std. 50 Min. post infect.

Kaninchen 45.

Gewicht 1041,0. Braun. Datum 16. VIII. 98. Impfung 7 Oesen Pneumokokkenbouillon.

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
	6^{15} Nachm.	38,8	234	234	9 600
	6^{20} "	Impfung			
a)	9^{15} "				10 800
b)	9^{50} "				7 500
c)	10^{35} "	39,3	240	174	7 500
	17. VIII. 98.				
	10^{30} Vorm.	40,1	240	240	2 600
	18. VIII. 98.				
	11^{50} Vorm.	40,3	234	120	1 800
	19. VIII. 98.	Todt aufgefunden.			

Bouillon	Agar-Ausstrich
a) Pneumokokken in Reincultur	a) Pneumokokken in Reincultur
b) " "	b) " "
c) " "	c) " "
d) " "	d) " "

Tod ca. nach $2^1/_2$ Tagen post infect.
Pneumokokken zuerst aufgefunden 2 Std. 55 Min. post infect.

Kaninchen 56.

Gewicht 1043,0. Braun. Datum 16. VIII. 98. Impfung 7 Oesen Pneumokokkenbouillon, 26 Stunden alt.

	Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
	5^{30} Nachm.	39,0	240	276	6 900
	5^{45} "	Impfung			
a)	9^{00} "				7 300
b)	9^{30} "				7 400
c)	10^{10} "	39,2	294	248	7 200
d)	11^{00} "				6 000
	17. VIII. 98.				
	10^{30} Vorm.	40,1	270	240	1 000

Tageszeit	Temperatur	Puls	Resp.	Leukocyten
18. VIII. 98.				
e) 10^{30} Vorm.	40,2	300	60	1 200
19. VIII. 98.				
11^{00} Vorm. Gestorben.				

Bouillon			Agar-Ausstrich		
a)	Pneumokokken in	Reincultur	a)	Pneumokokken in	Reincultur
b)	"	"	b)	"	"
c)	"	"	c)	"	"
d)	"	"	d)	"	"
e)	"	"	e)	"	"

Tod ca. 2¾ Tag post infect.
Pneumokokken zuerst aufgefunden 3 Std. 15 Min. post infect.

III.

Ueber die Durchgängigkeit des Granulationsgewebes für pathogene Mikroorganismen.

Von

Dr. Anton Jürgelünas.[1])

Aus dem Laboratorium für chirurgische Pathologie und Therapie des Herrn Prof. A. D. Pawlowsky in Kiew.

Hierzu Tafel III.

Die Frage über die Durchgängigkeit des Granulationsgewebes für die pathogenen Mikroorganismen bietet ein grosses Interesse sowohl vom praktischen als auch vom rein wissenschaftlichen Standpunkte; sie kann auch bis zur Jetztzeit nicht als gelöst betrachtet werden. Die ersten streng wissenschaftlichen Untersuchungen, die diese Frage behandeln, finden wir in der französischen Literatur. Französische Autoren, und zwar Boinet (1), Dorvault (2), Bonnet (3) und Demarquay (4) kamen in ihren Untersuchungen über das Resorptionsvermögen granulirender Wunden zu nicht miteinander übereinstimmenden Folgerungen. Die Resultate der ihnen nachfolgenden Autoren geben uns auch nicht das Recht, uns zu Gunsten irgend einer genau bestimmten Beurtheilung gegebener Frage auszusprechen. Einige Forscher, und zwar Hack (5), Galin (6), Dimitrief (7), Gorny (8), Preobraschensky (9) halten das Granulationsgewebe sowohl für chemische als auch für septische Stoffe für durchgängig, wobei nach Meinung des letzten Autors der Charakter des Verbandes als Hauptursache der hindernden oder fördernden Resorption aufzufassen ist — Andere dagegen, wie Billroth (10) und Klein (11) sehen in ihm ein sicheres Abhaltungsmittel für das Durchdringen verschiedener septischer Bestandtheile durch dasselbe in den Organismus.

---

[1]) Die Arbeit ist von der medicinischen Facultät der Universität St. Wladimir zu Kiew mit goldener Medaille gekrönt.

Die letzten Forscher endlich, und zwar AFANASIEF (12) und NOETZEL (13) schreiben dem Granulationsgewebe auch einen sicheren Schutz zu gegen das Sich-hineindrängen virulenter Culturen durch dasselbe in den Organismus. Die Autoren, die sich für die Undurchgängigkeit des Granulationsgewebes für die Mikroben aussprechen, gehen jedoch bei Erklärung der Ursachen dieser Erscheinung in ihren Meinungen auseinander. So sieht AFANASIEF den Schutz des Organismus gegen Ansteckung hauptsächlich in baktericiden und antitoxischen Eigenschaften der Gewebselemente. NOETZEL dagegen schreibt die Hauptbedingung zum Schutz des Organismus durch Granulationsgewebe gegen Infection Ursachen physischen Charakters zu. Alles dieses bestimmte mich auf Anregung von Prof. A. D. PAWLOWSKY, mit der Untersuchung dieser Frage mich zu beschäftigen.

Experimente und Resultate.

Da die Mehrzahl der vorerwähnten Autoren ihre Versuche an nichtaseptischen granulirenden Wunden angestellt hat, so konnte zweifellos das Vorhandensein fremder Mikroorganismen auf ihrer Oberfläche nicht ohne Einfluss auf die neugebildeten Zellen des Granulationsgewebes bleiben. Dieselben wurden unter dem Einfluss der zerstörenden Wirkung der Bakterien einer Beschädigung und Störung ihrer Integrität ausgegesetzt. Hierfür spricht schon das immer anwesende Element des nichtaseptischen Granulationsgewebes, und zwar die sogenannte pyogene Schicht, in ihren Beschreibungen bis zur aseptischen Epoche. Es ist augenscheinlich, dass ihr Vorhandensein auf verschiedene Weise auf das Resultat der Resorptionsfähigkeit sowohl chemischer als auch septischer Stoffe durch granulirende Flächen Einfluss hat. Abgesehen davon waren die Granulationen beschädigt, sowohl durch antiseptische Flüssigkeiten, als auch durch mechanische Einwirkungen des Verbandes und der Versuchstechnik. Deshalb ist es, um genauere und wahrheitsgetreuere Resultate zu erzielen, nothwendig, die Versuche auf einem weder durch Mikroorganismen noch durch antiseptische Stoffe beschädigten Granulationsgewebe zu veranstalten.

Das allgemeine Schema für unsere Versuche ist folgendes: bei Beobachtung aller Regeln strengster Asepsis brachten wir dem Thiere eine Wunde, in den meisten Fällen auf dem Rücken, bei, seltener auf dem Bauche; die Wunde wurde recht tief gemacht, da fast immer die Muskelschicht entfernt wurde. Die Grösse der Wunde bei Meerschweinchen war ungefähr 2 qcm, bei Kaninchen und jungen Hunden 3 qcm, bei Schafen und Ziegen erreichte sie die Grösse einer Handfläche. Nach sorgfältiger Blutstillung wurden die Wunden mit sterilisirtem Gaze bedeckt, auf welche noch eine circuläre aseptische Verbandbinde gelegt wurde;

antiseptische Flüssigkeiten wurden keine verwendet. Bevor wir unsere Versuche anstellten, wurde jede Cultur durch eine Reihe für sie empfänglicher Thiere geschickt. Auf diese Weise zeigten die letzten Generationen sehr starke Virulenz. Bei weiteren Versuchen bedienten wir uns gewöhnlich Culturen, die wir aus der Aussaat der inneren Organe von Thieren erhielten, welche bei früheren Versuchen benutzt worden waren. Für die Versuche wurden gewöhnlich 3—6 tägige granulirende aseptische, d. h. bei vorhergegangenen Aussaaten mikrobenlose Wunden benutzt. Auf ein gut ausgebildetes aseptisches Granulationsgewebe wurde eine reine Cultur pathogener Mikroben aufgetragen und das Thier nach bestimmten Zwischenräumen chloroformirt. Zur Bestimmung der Durchgängigkeit des Granulationsgewebes für die Mikroben wurden Aussaaten aus den inneren Organen gemacht. Die Wunden wurden nach der Infection mit aseptischen, hermetischen oder mit Luftverbänden bedeckt. Unter einem hermetischen Verbande verstehen wir einen solchen, bei dem unmittelbar auf die Oberfläche der Wunde Wachstuch, ferner eine dünne Schicht Marly, Watte und endlich die Binde gelegt wird. Der Luftverband besteht aus hygroskopischem Marly, einer dünnen Schicht Watte und einer Marlybinde. Diese zwei Verbandarten haben wir deswegen gewählt, um die bekannte Theorie Preobraschensky's über den Einfluss des Verbandes und seiner osmotischen Ströme auf die Wundinfection und Wundheilung bei den granulirenden Wunden zu prüfen. Bei der Untersuchung der Durchgängigkeit des Granulationsgewebes für die Mikroben wählten wir folgende Bakterien: Staphylococcus pyogenes aureus — Mikroben, die sich durch nekrotisirende Wirkung auf das entzündete Bindegewebe auszeichnen; Bacterium coli commune — Mikroben, die sich durch verhältnissmässig bedeutende Grösse und energische locale Wirkung auszeichnen und deshalb leicht zu constatiren sind; Bacillus pyocyaneus — leicht zu constatirende Mikroben dank dem sich durch ihn bildenden Pigment von grüner Farbe; endlich Bacillus anthracis — eine Stäbchenbakterie, die sich durch verhältnissmässig sehr bedeutende Grösse, bedeutende Virulenz, locale Wirkung auf Capillargefässe und Gewebe auszeichnet, und überhaupt deutlich ihre septische Wirkung auf dafür empfängliche Organismen zeigt.

Versuche mit Staphylococcus pyogenes aureus.

Es wurden zwei Meerschweinchen auf einer 4 tägigen granulirenden und ein Kaninchen auf einer 5 tägigen granulirenden Wunde mit Bouilloncultur von Staphylococcus aureus geimpft. Einem Meerschweinchen und dem Kaninchen wurde ein hermetischer Verband angelegt, dem anderen ein Luftverband. Nach 24 Stunden gab die Aussaat an der Oberfläche der Wunde aller drei Thiere eine reiche Cultur. Dagegen gab die Aussaat aus den inneren Organen ein negatives Resultat für

Staphylococcus aureus mit Ausnahme des zweiten Meerschweinchens, bei welchem nicht nur aus der Wunde eine Colonie aufwuchs. Jedem dieser drei Versuche parallel wurden Controlversuche durch Einimpfung von Thieren mit Staph. aur.-Cultur durch frische Wunden angestellt. Die Aussaat von der Oberfläche der Wunde der Controlthiere gab eine reiche Cultur, die Aussaat aus den inneren Organen gab ebenfalls Culturen des Staphylococcus aureus, übrigens keine bedeutenden und nicht aus allen Organen. Auf Grund dieser Versuche sind wir geneigt zu glauben, dass das Granulationsgewebe bis zu einer gewissen Stufe als Schutzmittel gegen das Durchdringen von Mikroben (Staphylokokken) in den Organismus wirkt. Wir beschränkten uns auf eine nicht allzu grosse Menge von Versuchen mit Staph. aur., aus Besorgniss, irgend welche Ungenauigkeiten in den Resultaten unserer Untersuchungen zu erhalten, infolge der grossen Verbreitung dieses Mikroben in unserer Umgebung, wie die Untersuchungen von Pasteur (14), Miflet (15), Fodor (16), Pawlowsky (17) u. A. zeigen.

Versuche mit Bacterium coli commune.

Es wurden zwei Kaninchen, einem auf eine 3 tägige, dem anderen auf eine fünftägige und einem jungen Hunde auf eine viertägige granulirende Wunde reine Bacterium coli commune-Cultur aufgeimpft. Dem ersten Kaninchen und dem jungen Hunde wurde ein hermetischer, dem anderen Kaninchen ein Luftverband angelegt. Nach 24 Stunden gab die Aussaat von der Oberfläche der Wunde aller drei Thiere ein ausgiebiges Wuchsthum auf Agar-Agar, die Aussaat dagegen aus den inneren Organen gab ein negatives Resultat für Bacterium coli commune. Jeder dieser Versuche wurde durch einen Controlversuch mit Impfung der Thiere durch eine frische Wunde begleitet. Nach 24 Stunden gab die Aussaat sowohl von der Oberfläche der Wunde der Controlthiere, als auch aus den inneren Organen Bacterium coli commune-Cultur; übrigens erhielt man von der Oberfläche der Wunde eine bedeutend reichere Cultur. Auf diese Art geben uns die Resultate, die wir bei unseren Versuchen mit Bacterium coli commune erhielten, das Recht, uns dafür auszusprechen, dass das unbeschädigte aseptische Granulationsgewebe als Schutz gegen das Durchdringen von Mikroben durch dasselbe in den Organismus dient. Weitere Versuche mit Bacterium coli commune bestätigen völlig diese Folgerung,

Versuche mit Bacillus pyocyaneus.

Zwei Meerschweinchen, einem auf 4 tägiger, dem anderen auf 6 tägiger Wundgranulation, wurde A.A.-Cultur von Bacillus pyocyaneus durch Zerreibung mit dem Spatel eingeführt. Dem ersten wurde ein hermetischer, dem anderen ein Luftverband angelegt. Nach 24 Stunden

gab die Aussaat von der Oberfläche der Wunde ein ausgiebiges Wachsthum, die Aussaat dagegen aus den inneren Organen gab ein negatives Resultat für Bacillus pyocyaneus. Darauf wurde zwei Meerschweinchen auf der Wundgranulation Bouilloncultur von Bacillus pyocyaneus eingeimpft. Angelegt wurden hermetische Verbände. Nach 24 Stunden gab die Aussaat von der Oberfläche der Wunde und aus den inneren Organen dieselben Resultate, wie bei den zwei vorhergehenden Versuchen. Die Aussaat von der Oberfläche der Wunde und den inneren Organen der Controlthiere gab ein bedeutendes ausgiebiges Wachsthum von Bacillus pyocyaneus. Und somit gelangen wir auf Grund der Versuche mit diesen Mikroben zu Resultaten, analog denjenigen, die wir bei den Versuchen mit Bacterium coli commune erhielten.

Versuche mit Bacillus anthracis.

Die Versuche mit den Culturen des Milzbrandbacillus theilten wir in zwei Gruppen: auf die erste Gruppe beziehen sich Experimente mit Einimpfung durch tiefe bedeckte Wundgranulationen — zur zweiten gehören Versuche mit Einimpfung durch oberflächliche Wundgranulationen. Die Versuche doppelter Art wurden von uns zum Zweck der Beantwortung der Frage unternommen, ob sich nicht etwa der Resorptionsprocess in den Wundgranulationen, die in den Höhlungen liegen, verändert.

Um den Resorptionsprocess in den verdeckten Wundgranulationen kennen zu lernen, wurden an drei Meerschweinchen Resectionen des Kniegelenkes des rechten Hinterbeines gemacht. Den ersten zwei Schweinchen wurde in die Wunde ein Glasstäbchen. dem dritten ein Glasröhrchen eingefügt. Nach Entfernung des Glasstäbchens bei den ersten zwei Thieren am 5. Tage, wobei bei einem von ihnen unbedeutende Blutung erfolgte, und des Glasröhrchens bei dem dritten am 4. Tage wurde Bouilloncultur des Bacillus anthracis eingeimpft. Den ersten zwei Meerschweinchen wurde ein hermetischer, dem dritten ein Luftverband angelegt. Alle Thiere kamen nach Verlauf von 2—4 Tagen nach der Uebertragung um. Die Aussaat aus den Wundhöhlen und den inneren Organen aller drei Meerschweinchen gab eine reiche Cultur von Bacillus anthracis. Jedem dieser drei Versuche parallel wurden Controlversuche durch Infection der Thiere mit reiner Cultur von Bacillus anthracis durch frische Wunden angestellt. Alle Control-Meerschweinchen gingen nach Verlauf von 25 bis 40 Stunden zu Grunde. Die Aussaat von der Oberfläche der Wunde und von den inneren Organen aller Controlthiere gab ein ausgiebiges Wachsthum von Bacillus anthracis. Ferner wurde einem 4monatlichen Hunde eine Resection des Kniegelenkes des linken Beines gemacht. Am 5. Tage nach Entfernung des in die Wunde eingefügten Glasstäbchens wurde Bouilloncultur von Bacillus anthracis eingeimpft und ein hermetischer

Verband angelegt. — Der Hund blieb am Leben. Der Controlhund kam nach 5 Tagen um. Die Aussaat aus der Wundhöhle gab ein ausgiebiges Wachsthum des Bacillus anthracis.

Um den Resorptionsprocess in den oberflächlichen Granulationswunden kennen zu lernen, wurden zwei Serien von Versuchen an Meerschweinchen angestellt. In der ersten Serie wurde fünf Meerschweinchen auf eine 4 tägige Granulationswunde Agarcultur von Bacillus anthracis durch Zerreibung mittelst Spatel eingeimpft. Den vier ersten wurde ein hermetischer, dem letzten ein Luftverband angelegt. Drei Meerschweinchen blieben am Leben und zwei kamen nach Verlauf von 2—3 Tagen nach der Resorption um, und zwar diejenigen, bei denen während des Versuches eine geringe Blutung eintrat. Alle Controlthierchen kamen nach zwei Tagen um. — Zur zweiten Serie gehören ebenfalls fünf Versuche an Meerschweinchen, wobei ungefähr dieselben Resultate erzielt wurden, wie bei den fünf vorhergehenden. Endlich wurde einem 4 monatlichen Hunde auf eine 6 tägige und einem Schafe auf eine 5 tägige granulirende Wunde Agarcultur von Bacillus anthracis eingeimpft; eine bacteriologische Untersuchung der Wunde zeigte beim Schafe das Vorhandensein von Staphylokokken. Der Hund blieb am Leben, das Schaf kam 7 Tage nach der Infection um. Und somit sind die Resultate, die ich bei den Versuchen mit Bacillus anthracis an für diesen Mikroben empfänglichen Thieren erhielt, untrügliche Beweise für die Undurchgängigkeit des aseptischen und unbeschädigten Granulationsgewebes für diese Mikroben.

Um die Richtigkeit der Resultate Afanasieff's zu prüfen, die dafür sprechen, dass Thiere, welche nach Impfung auf Granulationsgewebe nicht umkommen, in den meisten Fällen gegen eine Infection mit denselben virulenten Culturen von frischen Wunden aus unempfänglich sind, veranstalteten wir zu diesem Zwecke einige Versuche. So wurden drei Meerschweinchen und einem jungen Hunde, die nach Einimpfung reiner Cultur von Milzbrandbacillen auf Wundgranulationen lebend blieben, nach 8—12 Tagen eine abermalige Einimpfung derselben Cultur in frische Wunden gemacht. Alle Thiere kamen nach 1—2 Tagen um. Die Aussaaten aus den inneren Organen aller drei Meerschweinchen gaben eine reiche Cultur von Bacillus anthracis, die Aussaat aus den inneren Organen des Hundes ergab eine Cultur von Staphylococcus aureus. Auf Grund dieser Resultate kommen wir zu dem Schlusse, dass die nach Infection des Granulationsgewebes mit Milzbrandbacillen nicht zu Grunde gegangenen Thiere keine Immunität besitzen, und durch abermalige Infection frischer Wunden umkommen. Unsere letzte Folgerung wird durch weitere Beobachtungen bestätigt. So gab die Probe auf Agglutination der Bacillen durch Blutserum von Meerschweinchen, die nach Infection von Wundgranulationen mit Milzbrandbakterien lebend blieben und nach Afanasieff immun sein sollen, ein negatives Resultat.

Um die Folgerungen AFANASIEFF's betreffs bactericider und antitoxischer Eigenschaften der Zellen des Granulationsgewebes zu controliren, wurden folgende Versuche angestellt: es wurde das Granulationsgewebe empfänglicher und nach Infection granulirender Wunden lebend gebliebener Meerschweinchen ausgeschnitten, in einem sterilisirten Mörser zerrieben und mit einem Tropfen reiner Bouilloncultur von Milzbrandbacillen und mit 0,5 ccm sterilisirter Bouillon vermischt. Hierauf wurde nach verschiedenen Zeiträumen, nach 2—4—6 Stunden, eine Platinöse zerriebenen Granulationsgewebes vermischt mit Mikroben in ein Probirglas mit Bouillon gethan, und aus diesem wurde sodann eine Platinöse in ein Probirglas mit bis zu 40° erwärmtem Agar-Agar verbracht, das in PETRI-Schalen gegossen wurde (Plattencultur). Bei dieser Methode konnte man keinen Unterschied in der Menge der nach verschiedenen Zeitabschnitten ausgewachsenen Colonieen bemerken, weder bei der Aussaat aus dem zerriebenen Granulationsgewebe der für Bacillus anthracis empfänglichen Meerschweinchen, noch bei der Aussaat von immunen nach AFANASIEFF; mit anderen Worten, es wurde keine unmittelbare bactericide Wirkung der Säfte des Granulationsgewebes auf die mit den Zellen zerriebenen Milzbrandbacillen bemerkt.

Den Wunsch hegend, das Schicksal der auf die Wundgranulationen der Thiere, sowohl der empfänglichen, als auch der mehr oder weniger immunen, verbrachten Bakterien zu controliren, stellte ich eine mikroskopische Untersuchung des Saftes der Wundgranulationen sowie von Stückchen des Granulationsgewebes an, das zu diesem Zweck zu bestimmten Zeitabschnitten nach der Infection (von 4 bis 24 Stunden) ausgeschnitten wurden. Das Färben der abgeschnittenen Stückchen für die mikroskopische Untersuchung wurde nach der Methode GRAM-WEIGERT ausgeführt. Die mikroskopische Untersuchung des Granulationsgewebes, das bei den für Bacillus anthracis empfänglichen Thieren ausgeschnitten war, gab nach 4 und nach 24 Stunden folgendes Resultat. Die Milzbrandbacillen sind in den peripherischen Schichten des Granulationsgewebes vertheilt; sie bieten sich als gut gefärbt dar und haben ihre Form beibehalten (Taf. III Fig. 1). In den Präparaten, die man 24 Stunden nach der Infection aus dem Granulationsgewebe erhielt, wurde eine Verminderung der Bacillenmasse bemerkt. Die mikroskopische Untersuchung des Saftes aus dem Granulationsgewebe, die bei für Milzbrandbacillen empfänglichen Thieren zu bestimmten Zeitabschnitten nach der Infection (von 20—24 Stunden) angestellt wurde, zeigte Folgendes: In den Deckglaspräparaten, die in den ersten Stunden nach der Impfung angefertigt wurden, erscheinen die Bacillen völlig normal und gut gefärbt; in den späteren Deckglaspräparaten wurde hier und da eine schwächere Färbung bemerkt, die Form des Bacillus dagegen bleibt immer gut erhalten. In den Präparaten, die aus dem Granulationsgewebe des Schafes, das durch Milzbrandbacillen um-

gekommen war, bereitet wurde, beobachtete man unter dem Mikroskope folgendes Bild: die Bacillen sind in allen Schichten des Granulationsgewebes vorhanden und hauptsächlich in den zwischen den Zellen gelegenen Räumen und in den Blutgefässen verbreitet; die letzten sind mit Stäbchen beinahe verstopft, die Phagocytose ist sehr schwach ausgebildet, obgleich sie hin und wieder bemerkt wird (Taf. III Fig. 2 u. 3). In den Ausschnitten aus dem Granulationsgewebe der für Milzbrandbacillen mehr oder weniger immunen Thiere, Ziegen und Schafe, wurde eine Erscheinung wahrgenommen, die sich ein wenig von der, die wir bei den für diese Mikroben empfänglichen Thieren sahen, unterschied. Die Bacillen sind in den oberflächlichen Schichten des Granulationsgewebes vertheilt; ihre Zahl ist bedeutend geringer. Einige Bacillen erscheinen ein wenig geschwollen, verdickt und schwächer gefärbt, aber eine stark ausgeprägte Degeneration wird nicht bemerkt (Fig. 4). In den Ausschnitten, die 6 Tage nach der Infection aus dem Granulationsgewebe der letzten Thiere genommen wurde, wurde völlige Abwesenheit des Bacillus anthracis beobachtet (Fig. 5). Bei mikroskopischer Untersuchung des Saftes aus dem Granulationsgewebe der mehr oder weniger für Milzbrandbacillen immunen Thiere wurde in den ersten Stunden nach der Infection dasselbe Bild, wie bei den empfänglichen Thieren beobachtet; bei den späteren Proben stellten sich die Bacillen als körnig, zuweilen als gehäuft, verdickt, und schwächer gefärbt dar, als bei den empfänglichen Thieren, obwohl die Form unverändert blieb. Phagocytose wurde nicht beobachtet, das Absterben der Bacillen geht auf dem Wege extracellularer Wirkung der Säfte vor sich. Dem Anscheine nach besitzt die Absonderung der Wundgranulationen immuner Thiere bactericide Eigenschaften von gleicher Stärke wie diejenigen empfänglichen Thiere, welche gegen die betreffenden Bacillen immunisirt sind. So wurde einem Kaninchen, das wir im Verlauf dreier Monate gegen Bacillen des grünen Eiters immunisirt hatten, eine Wunde auf dem Rücken beigebracht. Dann wurde ihm auf die 3tägige Wundgranulation reine Cultur des Bacillus des grünen Eiters verbracht. Ebenso wurde einem empfänglichen Kaninchen auf eine 3tägige Wundgranulation dieselbe Cultur eingeimpft. Nach der Infection wurde nach bestimmten Zeitabschnitten eine mikroskopische Untersuchung der Wunde dieser Thiere vorgenommen. Schon nach 2 Stunden konnte man in dem Safte des Granulationsgewebes des immunisirten Kaninchens eine stark ausgeprägte Phagocytose constatiren: die Zellen waren mit Körnchen aufgelöster Bacillen überfüllt; ausserhalb der Zellen wurden keine Bacillen wahrgenommen (Fig. 6). Dagegen erwiesen sich im Safte des Granulationsgewebes eines frischen Kaninchens die Stäbchen in den meisten Fällen ausserhalb der Zellen liegend, und nur hin und wieder beobachtet man ihr Vorhandensein auch innerhalb von Zellen (Fig. 7).

Als Resultate dieser experimentellen Untersuchungen haben wir Folgendes gefunden:

1. Das aseptische unbeschädigte Granulationsgewebe wirkt nach unseren Untersuchungen in den meisten Fällen als Schutz mechanischen Charakters gegen das Durchdringen von Bakterien durch dasselbe in den Organismus des Versuchsthieres.

2. Die bactericiden Eigenschaften der Zellen des Granulationsgewebes und die phagocytäre Erscheinungen spielen bei empfänglichen Thieren eine Rolle zweiten Ranges beim Schutze des Organismus gegen die Infection.

3. Die auf das Granulationsgewebe empfänglicher Thiere übertragenen Bakterien sind einer sehr unbedeutenden Veränderung ausgesetzt.

4. Einer deutlicheren Veränderung unterliegen die Mikroben, die auf das Granulationsgewebe immuner Thiere übertragen sind. Bei der Milzbrandinfection von Granulationen mehr oder weniger immuner Thiere gehen die Bacillen durch Säftewirkung zu Grunde, und nach 6 Tagen bemerkt man völlige Abwesenheit der auf sie aufgetragenen Mikroben. Bei Pyocyaneusinfection gegen diese Mikroben immuner Thiere gehen die Bacillen zu Grunde unter dem Einflusse der Säfte des Granulationsgewebes, wonach eine energische Phagocytose eintritt.

5. Thiere, die nach Auftragung des Impfstoffes, d. h. von Milzbrandbacillen, auf das Granulationsgewebe nicht zu Grunde gingen, gehen nach abermaliger Auftragung derselben Cultur auf frische Wunden oder nach Impfung unter die Haut zu Grunde, d. h. es wird keine Immunität wahrgenommen.

6. Der Charakter des Verbandes hat, entgegen der Meinung Preobrashenski's, keinen besonderen Einfluss auf den Ausgang der Infection, wirkt aber auf den Heilungsprocess der granulirenden Wunden. Der Luftverband verdient den Vorzug vor dem hermetischen.

7. Das Secret der Wundgranulationen immuner Thiere besitzt bactericide Eigenschaften verschiedener Stärke gegenüber den Bakterien, gegen welche die Thiere immunisirt sind. Die bactericiden Eigenschaften dieser Secrete hängen von der Höhe und Stärke der Immunität, von der Gattung der Thiere und der Art der Infection ab.

Zum Schluss halte ich es für meine Pflicht, aufrichtigen herzlichen Dank meinem hochgeehrten Lehrer, dem Professor Alexander Dimitriewitsch Pawlowsky auszusprechen, sowohl für das mir gegebene Thema, als auch für die Theilnahme bei Abfassung gegenwärtiger Arbeit.

Literaturverzeichniss.

1) Boinet, Gazette médic. de Paris 1849.
2) Dorvault, Gazette médic. de Paris 1850.
3) Bonnet, Gazette médic. de Paris 1852.
4) Demarquay, Sur l'absorption par les plaies, L'union médicale 1869 Nr. 13.
5) Hack, Ueber das Resorptionsvermögen granulirender Flächen, Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie 1880 Bd. XII.
6) Galin, Zur Frage über das Resorptionsvermögen und über die Wege der Resorption der granulirenden Flächen.
7) Dimitrief, Ueber das Resorptionsvermögen granulirender Gewebe und der Schorfe.
8) Gorny, Ein Beitrag zu den Untersuchungen über die Resorptionsfähigkeit granulirender Flächen, Diss., 1879.
9) Preobraschensky, Die physikalische Antisepsis bei der Heilung der Wunden, Diss., St. Petersburg 1894 und Annales de l'Institut Pasteur, Paris 1897 Nr. 9.
10) Billroth, Beobachtungen und Studien über Wundfieber und accidentelle Wundkrankheiten.
11) Klein, Ueber die biologischen Fähigkeiten des typischen Granulationsgewebes, Medicinkoe obosrenie 1884.
12) Afanasieff, Ueber die Bedeutung des Granulationsgewebes bei der Infection mit pathogenen Organismen, Diss., Moskau 1897.
13) Nötzel, Fortschritte der Medicin 1898 Nr. 5, 6.
14, 15, 16, 17) Pawlowsky, Bakteriologische Untersuchungen, St. Petersburg 1886.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel III.

Fig. 1. Granulationsgewebe eines Meerschweinchens, das 4 Stunden nach der Infection mit Bacillus anthracis herausgeschnitten wurde; die Milzbrandbacillen sind in den oberflächlichen Schichten des Granulationsgewebes vertheilt; sie sind gut gefärbt und ihre Form ist gut erhalten.

Fig. 2. Granulationsgewebe eines Schafes, das durch Milzbrandbacillen umgekommen war; die Blutgefässe sind mit Stäbchen verstopft.

Fig. 3. Aus demselben Gewebe wie Fig. 2. Die Milzbrandbacillen sind hauptsächlich in den zwischen den Zellen gelegenen Räumen.

Fig. 4. Granulationsgewebe eines gegen Milzbrandbacillen immunen Schafes, das 4 Stunden nach der Infection untersucht wurde; die Milzbrandbacillen erscheinen hauptsächlich ein wenig verdickt und schwächer gefärbt.

Fig. 5. Granulationsgewebe, das 6 Tage nach der Infection eines gegen Milzbrandbacillen immunen Schafes herausgeschnitten wurde; völlige Abwesenheit von Milzbrandbacillen.

Fig. 6. Deckglaspräparat von Granulationsgewebe eines gegen Bacillus pyocyaneus immunisirten Kaninchens, 2 Stunden nach der Infection. Die Zellen sind mit Körnchen aufgelöster Bacillen überfüllt.

Fig. 7. Deckglaspräparat von Granulationsgewebe eines Kaninchens, 2 Stunden nach der Infection mit Bacillus pyocyaneus; die Stäbchen sind in den meisten Fällen ausserhalb der Zellen gelegen; nur hin und wieder beobachtet man ihr Vorhandensein auch innerhalb von Zellen.

IV.

Die feineren Veränderungen durchschnittener Nervenfasern im peripheren Abschnitt.[1]

Von

Priv.-Doc. W. Murawieff.

Laboratorium des Herrn Priv.-Doc. G. J. Rossolimo bei dem Neuen Katharinenhospital in Moskwá (Moskau).

Hierzu Tafel IV.

Mehr als 20 Jahre sind bereits verflossen seit dem Erscheinen der fundamentalen Arbeit von Ranvier[2]) über die uns interessirende Grundfrage der Neuropathologie. In den recht zahlreichen Aufsätzen anderer Autoren, die sich mit demselben Gegenstande beschäftigt haben, fanden wir einige mehr oder weniger wesentliche Ergänzungen der von Ranvier erhaltenen Resultate, aber in ihren Grundzügen blieb die Lehre von der „Degeneration“ des peripheren Schnittendes der Nervenfaser fast auf demselben Standpunkte, wie sie von dem berühmten französischen Histologen dargelegt worden war. So könnte z. B., wenn man das entsprechende Kapitel in der soeben erschienenen Monographie von Remak und Flatau „Neuritis und Polyneuritis“ aufschlägt, fast Alles, was daselbst über die Veränderungen des peripheren Schnittendes der Nervenfaser gesagt ist, Ranvier in den Mund gelegt werden. Indessen würde, nach unserer Ueberzeugung, die Anwendung neuerer Methoden dazu berechtigen, in diese Lehre einige wesentliche Ergänzungen und Berichtigungen hineinzubringen, sowohl in Bezug auf einzelne Details, als auch in Bezug auf das allgemeine Verständniss von dem eigentlichen Wesen des krankhaften Processes.

---

[1]) Vortrag mit Demonstration von Präparaten und Zeichnungen in der Gesellschaft der Neuropathologen und Irrenärzte in Moskau, 1899 December.

[2]) Leçons sur l'histologie du système nerveux t. II, Paris 1878.

Das ist es eben, was wir in Folgendem zu erläutern und zu beweisen uns bemühen wollen; vorher aber müssen wir unbedingt über einige Thatsachen berichten, die wir bei der Untersuchung der Structur der normalen Faser gefunden haben.

A. Einige Eigenthümlichkeiten der normalen Markscheide.

Im Jahre 1897 haben wir gemeinschaftlich mit dem Privatdocenten G. J. Rossolimo etwas über die Formol-Methylenmethode der Untersuchung normaler und pathologischer Nervenfasern veröffentlicht.[1]) Gegenwärtig bearbeiten wir die Nervenfasern nach dieser Methode in folgender Weise: die frische Faser wird in eine 4 % Formalinlösung gelegt, in welcher sie nicht weniger als 2—3 Tage verbleibt. Dann wird sie auf 1—2 Mal 24 Stunden (ja nicht länger!) in 95 % Spiritus übertragen. Aus dem Spiritus nimmt man ein kleines Stückchen des Nerven heraus und zerzupft es, alsdann färbt man es 10—15 Minuten lang in $^1/_2$ % wässeriger Methylenblaulösung, indem man dieselbe bis zum Erscheinen der ersten Bläschen erhitzt. Nach dem Erkalten bringt man die Nervenfasern aus der Methylenblaulösung auf $^1/_2$ Secunde in Anilinöl (Anilini puri 1 Th. + 95 % Spiritus — 10 Th.), dann wieder auf $^1/_2$ Secunde in 95 % Spiritus und schliesslich in Ol. cajeputi viride. Darauf legt man die Nervenstückchen auf ein Objectglas, schliesst sie in einen Tropfen Canadabalsam ein, zerzupft die Nervenfasern gründlicher und bedeckt das Präparat mit einem Deckgläschen. Wenn man einen Querschnitt des Nerven anfertigen will, dann muss man den Nerven, nach Bearbeitung mit 4 % Formalin und 95 % Spiritus (24 Stunden) auf einen Tag in absoluten Alkohol bringen, dann in Celloïdin einbetten, Querschnitte anlegen und dieselben auf die soeben beschriebene Weise färben.

Wenn eine normale Faser nach dieser Methode bearbeitet wurde, dann sieht man an ihr deutlich auf einer fast farblosen Grundlage kleine dunkelblaue Körnchen, welche über die ganze Nervenfaser gleichmässig ausgestreut und von annähernd gleicher Grösse sind (Taf. IV Fig. 1). Nur dicht neben den Ranvier'schen Einschnürungen trifft man grössere Körner oder kleine Schollen. Am Querschnitte der Faser kann man sich leicht überzeugen, dass die Körnchen in der Markscheide eingelagert sind und zwar mehr oder weniger deutlich in zwei Reihen: die eine derselben bildet einen Kreis neben der äusseren Peripherie der Markscheide, die andere — einen näher zum Achsencylinder belegenen Kreis, sodass zwei concentrische Ringe entstehen (s. Fig. 2). Einige Fasern haben, der Länge nach betrachtet, eine eigenthümliche Form: sie bestehen gleichsam aus einer Reihe ineinander gelegter Trichter, wobei zwischen den

---

[1]) Neurologisches Centralbl. 1897 Nr. 16.

breiten Theilen der Trichter ein gewisser Zwischenraum bleibt. In solchen Fasern kommen die Körnchen nur in den „Trichtern“ zur Beobachtung, während in den Zwischenräumen derselben keine Körnchen vorkommen (s. Fig. 3). Solcher Art Fasern wurden von uns am häufigsten in den Cerebralnerven angetroffen.

Im Verlaufe des verflossenen Jahres habe ich mich bemüht, die chemische Natur dieser Körnchen klarzustellen, auch — ob sie in bereits präformirtem Zustande bestehen, oder aber als Product postmortaler Myelingerinnung erscheinen, oder gar infolge irgendwelcher Reactionswirkungen entstehen.

Bei dem Versuche der Lösung der ersten Frage stiessen wir auf sehr grosse Schwierigkeiten wegen Fehlens mikrochemischer Reactionen; somit bleibt uns die chemische Natur der Körnchen einstweilen noch unklar.

Bezüglich der zweiten Frage verfügen wir bis jetzt über folgende Facta:

Die Körnchen erscheinen nicht als Resultat derjenigen Behandlung der Nervenfaser nach Formol-Methylen-Methode, welche nach Formalinbearbeitung folgt, da man sie deutlich sieht, wenn man, mit Umgehung dieser Bearbeitung folgenden einfachen Modus anwendet: nach Zerzupfen des in 4 % Formalin leicht gehärteten Nervenstückchens legt man es auf 24 Stunden in eine schwache wässerige Methylenblau- oder Thioninlösung und dann auf abermals 24 Stunden in destillirtes Wasser, worauf man es in Glycerin zerzupft. Unter dem Mikroskop sind in solchen Fasern die blauen Körnchen deutlich zu sehen, übrigens merklich aufgequollen, wahrscheinlich infolge langen Verweilens im Wasser.

2. Man kann die Körnchen erhalten nicht nur nach Erhärtung des Nerven in Formalin, sondern auch in vielen anderen Flüssigkeiten, z. B. Lösung von Sublimat (1 : 1000), Essigsäure (1 %), Pikrinsäure (1 %), salicylsaurem Natron (1 %).

3. Es gelang uns mehrfach, auch bei Anwendung physiologischer Chlornatriumlösung, nach Erwärmen derselben, die Körnchen zu erzielen; dann färbten wir das Präparat einfach im Laufe von 24 Stunden in schwacher wässeriger Methylenblaulösung und differenzirten es, nachdem wir es nochmals 24 Stunden in destillirtem Wasser hatten liegen lassen.

Jedoch alle diese Facta berechtigen uns noch nicht zur Behauptung, dass die Körnchen der Markscheide präformirte Gebilde seien; diese Frage bleibt schon allein deswegen eine offene, weil die Körnchen durch Fällung bei der postmortalen Gerinnung des Myelins entstehen könnten. Wir erachteten es auch als zwecklos, am lebenden Thiere zu Injectionen von Methylenblau zu schreiten, denn wenn wir nicht die Möglichkeit haben, die Körnchen unmittelbar nach der Färbung zu sehen, sondern die Faser der Differenzirung unterwerfen müssen, so wird uns auch eine zu Lebzeiten des Thieres ausgeführte Färbung der Faser nicht vor künst-

lichen Ergebnissen der Bearbeitung bewahren; es würden mehr Facta dabei herauskommen, aber beweisen würden sie eben so wenig, und folglich eine Anhäufung derselben nutzlos sein. Somit befindet sich also die Frage über das Präformirtsein der Markscheidenkörnchen ganz in derselben Lage, wie z. B. die Frage nach der Präexistenz der NISSL-schen Körperchen. Aber, so wie die Ungewissheit über das Vorkommen der letzteren in der lebenden Zelle uns nicht hindert, ihren Zustand in der einer complicirten Bearbeitung unterzogenen Zelle zu studiren, so darf auch die Ungewissheit darüber, ob in dem Mark der lebenden Nervenfaser Körnchen existiren, uns nicht abhalten von dem Studium dieser Körnchenbildung im normalen und im pathologisch veränderten Nerven.

Ob wir nun die Körnchen als ein präformirtes Gebilde ansehen oder als ein Product postmortaler Veränderungen in der Markscheide, so müssen wir doch immer anerkennen, dass die Marksubstanz in chemischem Sinne ein complicirtes Gebilde ist, wobei wir in ihr unter dem Mikroskop deutlich zwei, ihren chemischen Eigenschaften nach ganz verschiedene Substanzen unterscheiden können: die eine von ihnen präsentirt sich (nach Erhärtung des Nerven im Formalin und den anderen oben erwähnten Flüssigkeiten) in Form von Körnern der beschriebenen Art, welche gleichmässig in der Faser vertheilt sind und eine besondere Affinität zu den Grundfarben (Methylenblau, Thionin, Toluïdinblau) bekunden. Die andere bei dieser Bearbeitung entstehende Substanz hat einen spongiösen Bau und stellt sich bei Besichtigung in ihrer Flächenausdehnung in Form eines Netzes dar; gerade in den Maschen des Netzes liegen die Körnchen. Die spongiöse Substanz giebt die erwähnten Grundfarben mit Leichtigkeit ab und erscheint nach der Differenzirung (sogar im Wasser) fast farblos. Merklich leichter lässt sie sich mit sauren Farben färben (z. B. Eosin, saurem Fuchsin); auch wird sie relativ rasch dunkel bei Einwirkung einer Lösung von Osmiumsäure.

In Berücksichtigung der Beziehungen dieser beiden verschiedenen chemischen Substanzen zu den Grundfarben werden wir in nachstehenden Erörterungen die Körnchen — chromatophile Körnchen der Markscheide und die zweite Substanz — achromatophile Substanz benennen.

Ausserdem sind die Kerne der SCHWANN'schen Scheide in der normalen Faser von einer unbedeutenden Quantität „Protoplasma“ umgeben, welches durch Methylenblau eine bläulich-grüne Färbung erhält. Dieses Protoplasma oder, wie man es bezeichnen könnte, diese Grundsubstanz, spielt eine wichtige Rolle bei der Degeneration der Faser.

B. Veränderungen am peripheren Schnittende der Nervenfaser.

Unsere Beobachtungen haben wir hauptsächlich an Kaninchen, zum Theil auch an Meerschweinchen, angestellt. Wir excidirten bei diesen Thieren ein Stückchen vom Nervus ischiadicus und schlossen die Wunde mit einer Naht. Die Operation wurde antiseptisch ausgeführt, die Wunde wurde mit Collodium jodoformidatum begossen. Eiterung kam kein einziges Mal vor. Zu einer bestimmten Zeit köpften wir das Thier und legten den peripheren Theil des durchschnittenen Nerven in 4 % Formalin (für die Formol-Methylen- und für die BUSCH'sche Methode), in MÜLLER-sche Flüssigkeit (für die Methode von MARCHI) und in eine Lösung von Acidum osmicum. 1 : 500. Auf diese Weise hatten wir den Nerv zur Untersuchung nach 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 14, 19, 25 und 45 Tagen nach der Operation und konnten folglich Schritt für Schritt die eintretenden Veränderungen verfolgen, zu deren Beschreibung wir nun übergehen wollen. Zur Vervollständigung des Bildes werden wir neben weniger bekannten auch einige allgemein bekannte Facta erwähnen müssen. Dabei wollen wir die Veränderungen neben der Schnittstelle ganz unberücksichtigt lassen, da diese Seite der Frage bereits von anderen Forschern, ganz besonders durch die gründliche Arbeit von STRÖBE[1]) genügend beleuchtet worden ist.

Wir wollen mit den einfachsten, den Osmiumpräparaten, beginnen. Schon 2 Tage nach der Durchschneidung hat sich in vielen Fasern die Markscheide in unregelmässige Segmente von verschiedener Länge getheilt; dunkle Cylinder werden durch helle Zwischenräume voneinander getrennt. In den folgenden Tagen vergrössern sich rasch sowohl die Anzahl der Segmente als auch die Entfernungen zwischen ihnen (Taf. IV Fig. 12, 15). Die Contouren der Faser werden immer ungleichmässiger. Dabei ist es jedoch auffallend, dass sehr häufig der Durchmesser der Faser unverändert bleibt, obgleich an der betreffenden Stelle schon kein Myelin mehr vorhanden ist. Zugleich mit der Fragmentation des Markes kommen in demselben noch andere Processe zur Beobachtung. Zuweilen kann man sehen, dass in einer gewissen Ausdehnung die Markscheide wie benagt, an der Peripherie wie unterminirt erscheint: es dringen in sie gleichsam Zungen irgend einer anderen Substanz hinein (Taf. IV Fig. 13). Ein anderes Mal kann man in den Myelinfragmenten mit Deutlichkeit leere Stellen erblicken, wie Vacuolen, bald von ovaler oder runder, bald von unregelmässiger, launenhafter Form (z. B. einer Spalte ähnlich) (Fig. 13, 14). Ausserdem constatirt man nicht selten etwas wie eine „Verwitterung" des Markes: das eine

---

[1]) Experimentelle Untersuchungen über Degeneration und Regeneration peripherer Nerven nach Verletzungen, Beiträge zur patholog. Anatomie 1893 Bd. 13 H. 2.

oder andere kleine Segment ist von der Osmiumsäure fast gar nicht gefärbt worden; bei der Besichtigung desselben erhält man den Eindruck, als wenn von ihm nur eine dünne Markscheide nachgeblieben wäre, seine Mitte aber gar keine Marksubstanz enthalte (Fig. 15). Oder es bleibt vom Fragmente nur ein Netz feiner kaum dunkel gefärbter und nur zuweilen 1—2 Myelintropfen enthaltender Bälkchen nach (Fig. 12, a). Bei weiter fortschreitender Fragmentation des Markes erhält man kurze Stückchen mit abgerundeten Enden, welche sich später in kleine Kügelchen verwandeln. In den letzteren ist der Process der „Verwitterung“ besonders bemerkbar. In späteren Perioden der Faserdegeneration (z. B. nach 10—15 Tagen und später) ist die Faser mehrfach in grosser Ausdehnung ganz frei von Myelinkügelchen; dafür werden sie an anderen Stellen derselben in grossen Mengen beobachtet, und an solchen Stellen bildet die Faser eine Erweiterung. Im Laufe der Zeit wird die Anzahl der Myelinkügelchen immer geringer; jedoch werden Anhäufungen derselben auch nach 45 Tagen nach der Durchschneidung immer noch angetroffen. Zu dieser Zeit, sowie auch früher, sieht man zuweilen in der Faser kleine abgerundete Hohlräume infolge Verschwindens der dort vorhanden gewesenen Myelintröpfchen (Taf. IV Fig. 13). Die zwischen den Markfragmenten befindliche Substanz bleibt in den ersten Tagen fast farblos und enthält keinerlei Körnchen. Erst ganz am Ende der 1. Woche und hauptsächlich in der 2. und 3. Woche erscheinen in ihr in immer grösserer und grösserer Anzahl sehr kleine Körnchen, welche sich mit Osmium dunkel färben. Später sieht man diese Körnchen auch in der farblosen Substanz zwischen der Schwann-schen Scheide und den Markschollen (Fig. 16, 17). Sie lassen sich mit Aether ausziehen, was mit Wahrscheinlichkeit auf ihren fettigen Charakter hindeutet.

Die grösste Zahl von Details sieht man an den Formol-Methylen-Präparaten. Zu allererst, bereits nach 24 Stunden, bemerkt man Veränderungen an den Kernen der Schwann'schen Scheide: dieselben quellen auf, und das sie umgebende Protoplasma tritt etwas deutlicher hervor. Nach 2 Mal 24 Stunden kann man schon eine Theilung einiger Kerne beobachten: der spindelförmig ausgezogene Kern erscheint wie mitten durchgeschnitten (Taf. IV Fig. 5). In den nächstfolgenden Tagen vermehren sich die Kerne rasch, verändern aber dabei gleichzeitig nicht selten ihre Gestalt: sie nehmen die Form eines Halbmondes, eines Komma oder irgend einer unregelmässigen Figur an (Fig. 6). Die Vermehrung der Kerne dauert die erste und einen Theil der zweiten Woche an und bleibt dann stehen; später findet man auf Busch'schen Präparaten in einigen Kernen zuweilen kleine schwarze Körnchen, was vielleicht auf eine Fettdegeneration der Kerne hinweist.

Zwei Tage nach der Durchschneidung beginnt die Segmentation. Zu gleicher Zeit werden Veränderungen in der Markkörnung beobachtet:

die Körner sind nicht mehr so gleichmässig in der Faser vertheilt, bilden oft Häufchen, erreichen bisweilen eine ansehnliche Grösse, sodass sie mehr kleinen Schollen gleichen. Jedoch sogar kleine Segmente behalten hartnäckig ihre Körnchen bei, und ein Schwund derselben wird nur in vollständig untergehenden kleinen Segmenten der Markscheide beobachtet: dann bleibt nur die gleichfalls mehr oder weniger veränderte, spongiöse achromatische Substanz nach (Fig. 7).

Der Achsencylinder beginnt auch früh Veränderungen zu zeigen; an einigen Fasern kann man bereits nach 2—3 Tagen sehen, wie er der Länge nach in einzelne Theile zerfallen ist, deren Achsen nicht immer zusammenfallen (Fig. 4, 6). Zuweilen geht der Längstheilung eine ungleichmässige Verdickung des Achsencylinders voraus; dann zerfällt er in eine ganze Reihe kurzer Stückchen (Fig. 5). Die Reste des gequollenen Achsencylinders kann man in einigen Segmenten der Markscheide noch ziemlich lange antreffen.

Das die Kerne der Schwann'schen Scheide umgebende Protoplasma breitet sich rasch aus. Es ersetzt das schwindende Mark, sodass zuweilen, trotzdem dasselbe in einer gewissen Ausdehnung der Faser schwindet, der Querschnitt der letzteren unverändert bleibt. Späterhin dringt das Protoplasma zwischen den einzelnen Marksegmenten hindurch, kriecht zwischen der Wand der Schwann'schen Scheide und dem Myelin weiter, schickt von dort feine Scheidewände zwischen die kleinen Segmente der Markscheide und umgiebt mit einer dünnen Schicht die einzelnen Kügelchen des Markzerfalls (Taf. IV Fig. 5, 7, 8). Ueppig wuchernd bildet es bisweilen sogar Verdickungen der Nervenfaser (Fig. 9, 10). Jedoch bereits vom Ende der 1. Woche an, häufiger in der 2. oder 3. Woche schwindet auch das Protoplasma an einigen Stellen der Fasern, und dann bleibt hier nur die geschrumpfte Schwann'sche Scheide mit zahlreichen spindelförmigen, in der Längsrichtung der Faser ausgezogenen Kernen. Oft endigt das Protoplasma in einer deutlich markirten Linie, wie abgeschnitten (Fig. 9).

Die Präparate nach der Methode von Marchi erscheinen ganz besonders interessant. Im Laufe der ersten Tage ergiebt ihre Besichtigung beinahe einen negativen Befund, trotzdem die Osmium- und die Formol-Methylen-Präparate bereits tiefgehende Veränderungen der Markscheide zeigen. Erst vom 5., 6. Tage an beginnen kleine schwarze Schöllchen in relativ wenigen Fasern zu erscheinen (Fig. 18). Im Laufe der 2. Woche steigt die Anzahl solcher Schöllchen rasch an, ganze Fasersegmente erscheinen schwarz gefärbt; dennoch bleibt der grösste Theil der Markfragmente farblos, und gefärbte Stückchen wechseln in geradezu capriciöser Weise mit farblosen Fragmenten ab (Fig. 20). Später (in der 3. Woche und darüber hinaus), wenn sich in bestimmten Theilen der Nervenfaser Anhäufungen von Markkügelchen bilden, sieht man ein ganz ähnliches Bild: unmittelbar neben schwarzen Kügelchen

liegen vollkommen ungefärbte. Im weiteren Verlaufe nähern sich die Präparate nach MARCHI immer mehr den Osmiumpräparaten.

Ein ähnliches Bild, wie an den MARCHI'schen Präparaten, sehen wir an den nach der Methode von BUSCH bearbeiteten Präparaten: gleichfalls das relativ späte Auftreten der schwarzen Markschollen und später ebenso die capriciöse Vertheilung der dunkeln und farblosen Schöllchen (Fig. 19).

Auf den mit BÖHMER's Haematoxylin gefärbten Zupfpräparaten der Nervenfasern sind Kerne der SCHWANN'schen Scheide und Protoplasma zu sehen, welches letztere Scheidewände zwischen den Myelinfragmenten bildet.

Auf keinem der verschiedenartigen Präparate bekamen wir körnige Kugeln im Innern der SCHWANN'schen Scheide zu sehen; und doch hätten die von uns angewandten Methoden die volle Möglichkeit gegeben, sie zu sehen, wenn sie eben vorhanden gewesen wären. Infolgedessen bestreiten wir die Möglichkeit ihres Erscheinens innerhalb der Nervenfaser nach deren Durchschneidung (wenigstens in einer gewissen Entfernung von der Schnittstelle), und theilen die Ansicht von ERB, dass einfach Anhäufungen von Tröpfchen zerfallenden Marks, welche durch intermediäres Protoplasma zu einem Ganzen verbunden waren, für Körnchenkugeln gehalten wurden.[1])

Zu der in Vorstehendem gelieferten Beschreibung muss unbedingt eine wichtige Bemerkung gemacht werden: in jedem Nervenbündel, welches der Zerzupfung unterworfen wird, ist der Grad der Veränderungen der verschiedenen Nervenfasern sehr verschieden; so fängt 5—6 Tage nach der Durchschneidung in einigen Fasern der Markzerfall eben erst an, während er in anderen schon weit vorgeschritten ist und ein bedeutender Theil des Myelins bereits geschwunden ist. Im Allgemeinen kann man sagen: je dünner die Faser, desto rascher laufen in ihr die Veränderungen ab. Andrerseits spielt vielleicht in einem gegebenen Falle auch das Alter der Faser eine Rolle. Mithin beziehen sich die in unserer Beschreibung angeführten Zeitpunkte für den Eintritt von Veränderungen nur auf den grössten Theil der Fasern des untersuchten Nerven, in welchem Abweichungen von diesem Mittel nach beiden Richtungen hin vorkommen.

Soweit das Thatsächliche. Aber mikroskopisch-anatomische Facta — das sind eigentlich nur Symbole, welche man erst begreifen muss, sind Hieroglyphen, welche man zu entziffern unbedingt lernen muss. Ohne Verständniss des Wesens der beobachteten Erscheinungen bleiben dieselben todte Erscheinungen und erst der Geist der Erkenntniss haucht ihnen Leben ein.

---

[1]) ERB, Zur Pathologie und pathologischen Anatomie peripherer Paralysen, D. Arch. f. klin. Medic. 1868 Bd. 5 p. 58.

Lassen Sie uns den Versuch machen, die beobachteten Erscheinungen und deren Zusammenhang miteinander zu erfassen, wobei wir auch die Meinungen anderer Autoren berücksichtigen wollen.

Nach Durchschneidung des Nerven muss in dem Achsencylinder das Leben aufhören, da er nun von seinem vitalen Centrum abgetrennt ist, mit dem er ein unzerreissbares Ganze gebildet hatte und ohne das seine Existenz nicht möglich ist. Vielleicht tritt der Tod der Achsencylinder nicht plötzlich ein, sondern erst nach einigen Tagen, wie Ranvier auf Grund dessen annimmt, dass der periphere Nervenstumpf noch für einige Zeit die Fähigkeit der Stromleitung beibehält. Jedenfalls sehen wir aber, dass bereits 2—3 Tage nach der Durchschneidung der Zerfall der Achsencylinder beginnt.

Die Markscheide ist ein Gebilde, welches allem Anschein nach in biologischer Beziehung mit dem Achsencylinder auf's Engste verbunden ist. Aufhören der Vitalität des Achsencylinders zieht, wenn nicht ein vollständiges Erlöschen, so jedenfalls eine sehr bedeutende Herabsetzung der synthetischen Processe in dem ihn umgebende Marke nach sich. Infolgedessen tritt eine rasche Resorption des Marks ein, welche sich kennzeichnet durch Erscheinen von Zacken und Ausschnitten an seinen Rändern, durch den Process der „Verwitterung" des Marks und durch den Zerfall der ununterbrochenen Markscheide in Segmente, die sich mit zunehmender Aufsaugung immer mehr voneinander entfernen. Allem Anscheine nach geht der Resorptionsprocess des Marks grösstentheils ohne Veränderung seiner chemischen Eigenschaften vor sich. Wenigstens ist man nicht berechtigt, von chemischen Veränderungen des Marks zu sprechen, da es seine bisherigen Reactionen beizubehalten fortfährt: sich in Osmium in gewöhnlicher Weise färbt, sich nach den Methoden von Marchi und von Busch nicht färben lässt und an den Formol-Methylenpräparaten lange Zeit die Körnung aufzuweisen fortfährt. Erst am Ende der ersten Woche, wenn der Process der Markresorption in der überwiegenden Mehrzahl der Fasern bereits sehr weit vorgeschritten ist, beginnen sich unbedeutende Segmente chemisch veränderten Myelins zu zeigen: sie nehmen mit Osmiumsäure eine dunklere Färbung an, treten an den Präparaten nach Marchi und Busch in Form von schwarzen Schöllchen hervor und weisen an den Formol-Methylenpräparaten keine chromatophilen Körnchen auf. Im Laufe der 2. und 3. Woche vergrössert sich die Zahl der Schöllchen und Kügelchen des veränderten Myelins, jedoch bleibt der Process ein äusserst unregelmässiger: nebeu chemisch veränderten Markfragmenten sieht man noch längere Abschnitte unveränderten Myelins; späterhin wechseln vollkommen farblose und ganz schwarze Kügelchen in launenhaftester Weise (in den Präparaten nach Marchi und nach Busch) ab. In Anbetracht dessen, dass der Process der chemischen Degeneration des Marks verhältnissmässig spät eintritt

und gleichsam einen mehr zufälligen Charakter trägt, können wir ihm keine wichtige Rolle bei der Resorption des Marks zuerkennen, obgleich er in späteren Perioden der Faserdegeneration eine gewisse Bedeutung haben kann als ein die Markresorption beschleunigendes Element.

Im Laufe der 1. und zum Theil noch der 2. Woche wird die Aufmerksamkeit auf das Factum gelenkt, dass ungeachtet des Markschwundes in bestimmten Theilen der Nervenfaser, der Durchmesser der Faser hier der nämliche bleibt. Eine Erklärung für diese, auf den ersten Blick sonderbar scheinende, Thatsache werden wir in den folgenden Zeilen finden.

Infolge des Erlöschens oder der Verminderung der Processe der Synthese seitens des Achsencylinders und der Markscheide geht fast das ganze innerhalb der Nervenfaser ciculirende Nährmaterial nunmehr auf die Ernährung der Kerne der SCHWANN'schen Scheide und des dieselben umgebenden Protoplasmas hin. Da diese Gebilde anscheinend genetisch verschieden sind vom Achsencylinder (indem sie sich aus dem Mesoderm entwickeln) und augenscheinlich mit demselben nicht in unmittelbarer vitaler Verbindung stehen, so ruft der Ueberfluss von Nährmaterial in ihnen das Erscheinen erhöhter Lebensthätigkeit hervor: die Kerne der SCHWANN'schen Scheide nehmen an Volumen zu und vermehren sich durch Theilung und das sie umgebende Protoplasma nimmt rasch zu. Wir müssen zugeben, dass an dem Wucherungsprocess des Protoplasmas vielleicht auch andere Momente sich irgendwie betheiligen, z. B. Störung des Gleichgewichts der Gewebe infolge der Resorption des Marks und ein gewisser, durch den zu Grunde gegangenen Achsencylinder, und in späteren Stadien durch das chemisch veränderte Mark bewirkter Reizzustand. Uebrigens können wir diese letzteren Ursachen nur als nebensächliche gelten lassen.

Indem das Protoplasma wuchernd wächst, kriecht es längs der Innenfläche der SCHWANN'schen Scheide weiter, dringt zwischen den einzelnen Fragmenten der Markscheide durch und bildet zwischen den einzelnen Schöllchen und Kügelchen des Markzerfalls Scheidewände, sodass jedes Schöllchen gleichsam in einer Kapsel aus Protoplasma liegt (Taf. IV Fig. 11). Bekanntlich legt RANVIER der Protoplasmawucherung eine fundamentale Bedeutung im Processe der Segmentation des Marks bei: nach seiner Meinung wird das Mark von dem Protoplasma ausgezogen, abgeschnürt, gleichsam durchschnitten. Wenn wir eine derartige Möglichkeit auch nicht ganz in Abrede stellen wollen, können wir ihr doch nicht die Hauptrolle im Processe der Markfragmentation beimessen, weil wir nicht selten sahen, dass zwischen Protoplasmamasse und einem Marktheilchen ein freier Raum bemerkbar war, was vom Standpunkte RANVIER's nicht hätte vorkommen können: es ist klar, dass, wenn das Mark infolge des Drucks des Protoplasmas

auf dasselbe zur Resorption gelangt, beide Substanzen sich auf's Innigste miteinander berühren müssen. In unseren Augen erscheint die Fragmentation des Marks hauptsächlich als Folge der Verringerung seiner Masse, ihrer „Retraction“ in Abhängigkeit von der Aufsaugung. Wenn nun aber das Protoplasma zwischen den Markschöllchen vordringt, so hängt das nur davon ab, dass es sich in der Richtung des geringsten Widerstandes ausdehnt; und den geringsten Widerstand findet es eben da, wo sich zwischen den Markschöllchen eine Spalte bildete.

Somit ist nach unserer Ansicht die Protoplasmawucherung eher als ein passiver Process zu betrachten: sie erscheint hauptsächlich als eine Folge verstärkten Zuflusses von Nährmaterial einerseits und des Auswachsens nach der Seite des geringsten Widerstandes andrerseits.

Wir müssen uns noch bei zwei Erscheinungen aufhalten, die beim ersten Anblick etwas geheimnissvoll scheinen, aber unseres Erachtens sich recht einfach erklären lassen.

Die erste dieser Erscheinungen — ist die Wanderung der Kerne der SCHWANN'schen Scheide, welche man später auch innerhalb des Protoplasmas an verschiedenen Stellen der Nervenfaser antrifft. Diese Erscheinung hat schon längst die Aufmerksamkeit der Forscher erregt. Für die einfachste und wahrscheinlichste Erklärung derselben halten wir die folgende. Stellen wir uns vor, dass ein Kern der SCHWANN'schen Scheide sich in zwei Kerne theilt und dass sich um jeden dieser Kerne neue Mengen von Protoplasma bilden (was wirklich der Fall ist), so ist es klar, dass nach Maassgabe der Zunahme des Protoplasmas die Kerne sich voneinander entfernen werden. Wenn jeder dieser Kerne sich wiederum in zwei theilt, dann wiederholt sich abermals dasselbe: die neuen Kerne werden wieder auseinandergedrängt infolge Zwischenwachsens von Protoplasma. Da nun das Protoplasmas auch in die Tiefe der Faser zwischen den Myelinfragmenten vordringt, so können die Kerne auch von ihm mit fortgerissen werden. Von diesem Gesichtspunkt betrachtet präsentirt sich der Process als ein rein passiver, und es liegt gar keine Nothwendigkeit vor, für die Kerne der SCHWANN'schen Scheide eine active Locomotionsfähigkeit anzunehmen.

Die zweite Erscheinung — ist die Bildung grosser Anhäufungen des Myelinzerfalls an bestimmten Stellen der Nervenfaser (in den späteren Stadien seines Untergangs), während nebenbeiliegende lange Segmente bereits keine Spur von Mark mehr enthalten. Gewöhnlich ist an den Stellen solcher Anhäufungen der Durchmesser der Faser bedeutend, sogar grösser als normal. Man bekommt den Eindruck, dass man an der gegebenen Stelle nicht nur denjenigen Markzerfall, der sich hierselbst gebildet hat, vor sich hat, sondern dass er sich hier in grösserer Menge angehäuft hat. Wir glauben diesen Vorgang auf folgende Weise erklären zu können: in einem bestimmten Fasersegment befinden sich einige Kerne der SCHWANN'schen Scheide, deren jeder ein Centrum für

die Ausbreitung des Protoplasmas abgiebt. Da, wo das sich um den einen Kern ausbreitende Protoplasma mit den, den benachbarten umgebenden, zusammenstösst, bilden sich bedeutendere Anhäufungen, und gleichzeitig mit dem Protoplasma werden hier Theilchen des Markzerfalls zusammengedrängt.

Im weiteren Verlauf wird die Wucherung des Protoplasmas übermässig, monströs, den Nährkräften nicht entsprechend; in derselben Zeit werden die Kerne der SCHWANN'schen Scheide klein, unregelmässig. Dann geht das Protoplasma durch Fettdegeneration zu Grunde, was sich dadurch kundgiebt, dass in ihm in späteren Perioden zahlreiche feine Fetttröpfchen auftreten. Darin findet man die Antwort auf die ständige Frage, wo denn das üppig gewucherte Protoplasma bleibe, wenn in der Folge von der ganzen Nervenfaser nur die geschrumpfte SCHWANN'sche Scheide mit den Kernen nachbleibt. Ob etwa an der Resorption des Protoplasmas noch andere Factoren, als dessen fettige Degeneration, Theil nehmen, wagen wir nicht zu entscheiden.

Auch nach 45 Tagen sehen wir die geschrumpfte SCHWANN'sche Scheide mit vielen langgestreckten Kernen und hin und wieder noch kleine Ansammlungen von Kügelchen des Markzerfalls.

Auf Grund aller mitgetheilten Thatsachen kommen wir nun zu folgenden hauptsächlichen Schlussfolgerungen:

1. Die Grundlage der „Degeneration" der Nervenfaser nach deren Durchschneidung bildet die Aufsaugung der Marksubstanz infolge des Erlöschens oder der äussersten Herabsetzung der Processe der Synthese in ihr. Chemische Veränderungen des Marks treten spät auf, sind äusserst ungleichmässig und können in dem „Degenerations"-Process jedenfalls nicht die Hauptrolle spielen.

2. Die Kerne der SCHWANN'schen Scheide und das dieselben umgebende Protoplasma (Producte des Mesodermas) weisen infolge von verstärktem Zufluss von Nährmaterial zu ihnen, zum Theil vielleicht auch infolge von Gleichgewichtsstörung der Gewebe und eines gewissen Reizes von Seiten des zu Grunde gehenden Marks, eine erhöhte Lebensthätigkeit auf: die Kerne vermehren sich, das Protoplasma wuchert üppig. Das Wachsthum des letzteren wird später sogar monströs, nicht den Nährkräften entsprechend, und es geht durch fettige Degeneration zu Grunde.

3. Die Formol-Methylen-Methode kann wichtige Dienste leisten bei der Untersuchung der normalen und der pathologischen Nervenfaser.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel IV.

Fig. 1. Normale Nervenfaser. (Formol-Methylen-Methode.)

Fig. 2. Querschnitt einer normalen Nervenfaser. Die chromatophilen Körnchen sind in zwei Reihen gelagert. (Formol-Methylen-Methode.)

Fig. 3. Normale Nervenfaser. (Formol-Methylen-Methode.)

Fig. 4. Zwei Tage nach der Durchschneidung. Zerfall des Achsencylinders. Ein grosser Theil der Körnchen ist durch die Bearbeitung entfärbt. (Formol-Methylen-Methode.)

Fig. 5. Zerfall des Achsencylinders. Der Kern hat sich schon in zwei Hälften getheilt; das Protoplasma wuchert. (Formol-Methylen-Methode; 2 Tage nach der Durchschneidung.)

Fig. 6. Vermehrung und Formveränderung der Kerne. Zerfall des Achsencylinders. (4 Tage nach der Durchschneidung; Formol-Methylen-Methode.)

Fig. 7. Die dunkelblaue Masse des ausgewachsenen Protoplasmas umgiebt kleine Inseln von zerfallener Marksubstanz, welche letztere spongiös erscheint. Die Körnchen sind infolge der Bearbeitung entfärbt. (5 Tage nach der Durchschneidung; Formol-Methylen-Methode.)

Fig. 8. Die Körnung in den Fragmenten des Marks ist nicht gleichmässig. Bei *a* sieht man eine neue Theilung des Marks, aber das Protoplasma ist bis dahin noch nicht vorgedrungen. (9 Tage nach der Durchschneidung; Formol-Methylen-Methode.)

Fig. 9. Das gewucherte Protoplasma ist zwischen allen Fragmenten des Marks hindurchgedrungen. Die Körnung in letzterem ist erhalten geblieben, aber unregelmässig; *a* ein hohl gewordenes („ausgewittertes") Markfragment. (7 Tage nach der Durchschneidung; Formol-Methylen-Methode.)

Fig. 10. Ueppige Wucherung des Protoplasmas. In den Markfragmenten finden sich grosse, schollenförmige Körner. (9 Tage nach der Durchschneidung; Formol-Methylen-Methode.)

Fig. 11. Das Protoplasmanetz ist sichtbar; das Mark ist verschwunden und daher sind die Maschen leer. Viele grosse Kerne mit ganz kleinen Körnchen. (45 Tage nach der Durchschneidung: Formol-Methylen-Methode.)

Fig. 12. Das Mark ist in mehrere Theile zerfallen; das Fragment *a* ist fast entfärbt infolge von Resorption seiner Marksubstanz. Die Veränderungen der Faser sind ausschliesslich frühzeitige. (3 Tage nach der Durchschneidung; Bearbeitung mit acid. osmic. 1 : 500.)

Fig. 13. Die Markfragmente sind an den Rändern wie benagt und sind vacuolisirt. (6 Tage nach der Durchschneidung; Bearbeitung mit acid. osmic. 1 : 500.)

Fig. 14. Vacuolenbildung des Marks. Stellenweise sieht man kleine schwarze Schöllchen. (3 Tage nach der Durchschneidung; Bearbeitung mit acid. osmic. 1 : 500.)

Fig. 15. Ein Theil der Markkügelchen ist ganz blass infolge Schwundes der Myelinsubstanz; es ist von ihnen fast nur die Markscheide übrig geblieben. (5 Tage nach der Durchschneidung; Bearbeitung mit acid. osmic. 1 : 500.)

Fig. 16. Im Protoplasma beginnen kleine dunkle Körnchen (Fettkörnchen) zu erscheinen. (9 Tage nach der Durchschneidung; Bearbeitung mit acid. osmic. 1 : 500.)

Fig. 17. Das Protoplasma enthält viele kleine Fettkörnchen: fettige Entartung desselben. (14 Tage nach der Durchschneidung; Bearbeitung mit acid. osmic. 1 : 500.)

Fig. 18. Erstes Auftreten von Fettschollen in der Faser. (6 Tage nach der Durchschneidung; Methode von Marchi.)

Fig. 19. Einige Markfragmente haben sich wie in der Norm gefärbt, andere haben eine schwarze Färbung angenommen; von den letzteren haben die obersten einen braunen Rand. Im Protoplasma sieht man kleine schwarze Körnchen. (9 Tage nach der Durchschneidung; Methode von Busch.)

Fig. 20. Höchst willkürliche, wenn auch ganz gewöhnliche, Vertheilung der schwarzen und der normal gefärbten Markfragmente. (19 Tage nach der Durchschneidung; Methode von Marchi.)

V.

Ueber Hernia duodenojejunalis.

(Hernia retroperitonealis Treitz.)

Von

Dr. Carl Abée.

Aus dem pathologischen Institute zu Marburg.

Hierzu Tafel V und VI und 1 Figur im Text.

Im December 1898 kam im hiesigen pathologischen Institute die Leiche eines 53 jährigen Mannes zur Section, bei der sich ein geradezu monströser Situs der Bauchorgane vorfand. Es handelte sich, um es gleich vorwegzunehmen, um das gleichzeitige Vorkommen einer kolossalen rechtsseitigen Hydronephrose und einer ebenfalls enorm grossen intraabdominalen Hernie und zwar einer sogenannten completen Hernia retroperitonealis (duodenojejunalis) nach TREITZ.

Krankengeschichte.[1])

AD. WILHELMI, Maurer aus Löhlbach, 53 Jahre alt, wurde am 5. December 1898 in die chirurgische Klinik zu Marburg eingeliefert. Der Patient, der angiebt, bis zu seinem 40. Lebensjahre stets gesund gewesen zu sein, bekam in diesem Lebensjahre ohne ihm bekannte Ursache rheumatische Schmerzen im rechten Hüftgelenk. Dieselben liessen auf Salicyl nach, um nach einiger Zeit wiederzukehren. Er brauchte dann 2 Monate lang Sandbäder, jedoch ohne eine Besserung zu erzielen. Etwa 5 Wochen vor seiner Aufnahme begann sich der Patient in der Kreuzbeingegend wund zu liegen. Es bildete sich allmählich ein grosses Geschwür. Seit etwa 8 Tagen kann

---

[1]) Für die Ueberlassung derselben bin ich Herrn Geheimrath KÜSTER zu besonderem Danke verpflichtet.

der Kranke den Urin nicht mehr halten. In diesem Zustande wurde er aufgenommen.

Status praesens: Sehr corpulenter Mann von starkem Knochenbau. Der Puls ist sehr schlecht und schnell; die Respiration ist oberflächlich und beschleunigt. Das Sensorium ist nicht mehr frei, kurz der Kranke macht den Eindruck eines schwer Septischen. Ueber dem ganzen Kreuz- und Steissbein findet sich ein auch weit auf den Damm übergreifender, gewaltiger tiefgehender Decubitus. Das Kreuz- und Steissbein liegen frei, einzelne Knochenstücke sind gelöst. Daneben hängen grosse gangränöse Gewebsfetzen. Die Höhle ist mit Jodoformmull austamponirt. In der rechten Lumbal- und seitlichen Leibesgegend bis zur rechten Mamillarlinie liegt im Abdomen ein Dämpfungsbezirk, in dessen Bereich man einen prall elastischen, bei bimanueller Untersuchung deutlich fluctuirenden Tumor fühlt. Es kann nur die sehr vergrösserte Niere sein. Stuhl und Urin gehen unfreiwillig ab; der Urin ist ammoniakalisch zersetzt. Die Therapie bestand in Abtragung der gangränösen Massen; dann in permanentem Bad.

Am 13. December 1898 trat der Exitus letalis ein.

Section am 14. December 1898 (Protokoll Nr. 159) von Herrn Dr. Saxer ausgeführt.

Kräftig gebaute, wohlgenährte männliche Leiche. Ueber dem Kreuzbein befindet sich ein kolossaler bis 14 cm im Durchmesser haltender Decubitus mit sehr missfarbigem und übelriechendem Grunde, in dessen Tiefe ein grosser Theil des Kreuzbeins bereits nekrotisirt zum Vorschein kommt. Der Anus ist gut erhalten, mit ziemlich reichlichen Hämorrhoiden besetzt. Neben dem Anus setzt sich der Decubitus auf die rechte Hinterbacke und den Damm fort bis zum Scrotum. Das Abdomen ist sehr stark ausgedehnt; das Unterhautfett am Bauche sehr reichlich.

Bei der Eröffnung der Bauchhöhle zeigt sich nun der oben erwähnte höchst eigenthümliche Situs viscerum, welcher auf der bestehenden Textfigur abgebildet ist.

Das Netz hängt nur an der rechten Seite zum Theil frei herab. Links bildet es eine fettreiche Masse, die von der grossen Curvatur des Magens in die Oberfläche eines gleich zu erwähnenden, in der linken Seite der Bauchhöhle gelegenen Tumors übergeht. Der ganze vorliegende Theil der Bauchhöhle ist fast vollständig ausgefüllt durch zwei mächtige ziemlich symmetrisch rechts und links gelegene Tumoren (R und Hr.), welche an ihren medianen Flächen einander berühren. Nach Auseinanderdrängung derselben (wie es in der Figur dargestellt ist) findet sich ein ziemlich genau in der Mittellinie gelegener sagittal gerichteter Spalt, in dessen Grunde die Wirbelsäule durchzufühlen ist. Der rechts gelegene kolossale Tumor entspricht nach Lage und Verhalten zum Darm und Peritoneum zweifellos der rechten Niere. Der linke ist an einzelnen durch den peritonealen Ueberzug durchschimmernden Schlingen

leicht als ein Convolut in einem peritonealen Sack eingeschlossener Därme zu erkennen. Der rechtsseitige Tumor ist oben vollständig unter dem Rippenbogen verborgen und reicht so weit nach abwärts, dass er unten die Darmbeinschaufel völlig ausfüllt. Derselbe ist von deutlich schwappender Consistenz und liegt in einer grössten Höhe von 29 cm und Breite von 24 cm vor. (Nach der Herausnahme war die Höhe des ganzen Tumors in gerader Richtung gemessen 43 cm;

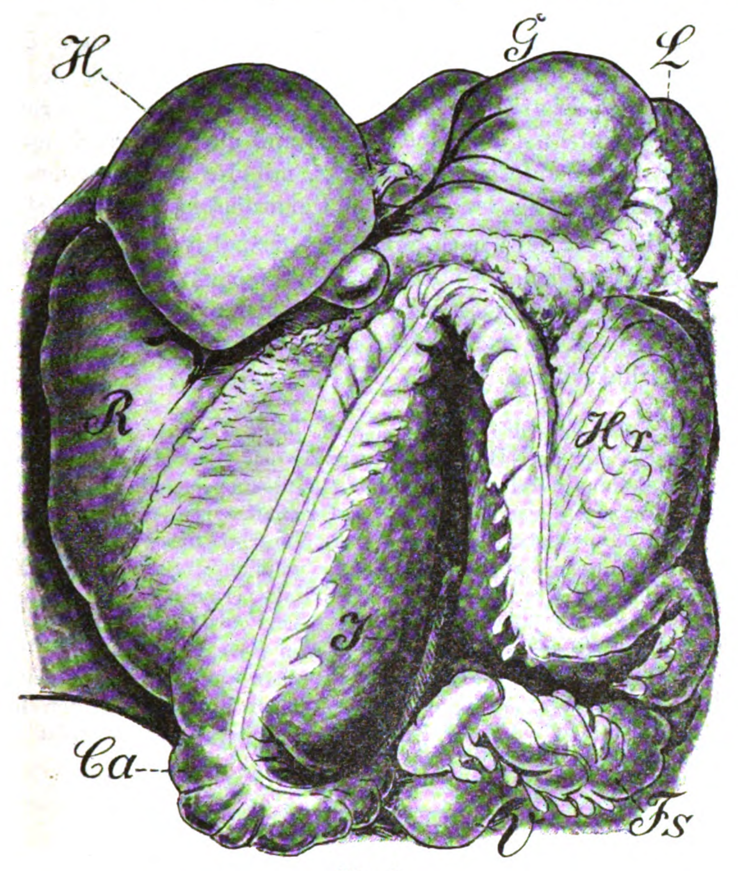


Fig. I.

(Die Zeichnung ist von Herrn Professor MARCHAND nach dem frischen (herausgenommenen) Präparat in natürlicher Grösse hergestellt und nachher auf $^1/_5$ verkleinert.) *H* Hepar, *G* Gaster, *L* Lien, *R* Ren (Hydronephrosis), *Hr* Hernia retroperitonealis, *I* unterstes Ileumende, *Fs* Flexura sigmoidea, *V* Vesica urinaria, *Ca* Colon ascendens

die grösste Breite war 26 cm.) Ueber denselben verläuft ziemlich genau in der Richtung von unten nach oben, allmählich sich mehr medianwärts richtend, ein Dickdarmabschnitt, der offenbar der Hauptsache nach dem Colon transversum entspricht, während Coecum und Colon ascendens zum grössten Theil unter dem unteren Pol des Tumors gelagert sind. Ungefähr entsprechend der Spitze des Processus xiphoideus

biegt das Colon spitzwinklig um und zieht nach abwärts über die Höhe des zweiten grossen Tumors hinweg, der die ganze linke Hälfte der Bauchhöhle ausfüllt. Der sich daran anschliessende Theil des Colons zieht in Form einer lang ausgezogenen Schlinge über den unteren Pol des linksseitigen Tumors und geht unter demselben in die gewöhnlich gelagerte Flexura sigmoidea über. Von einem freien Dünndarm ist ohne Weiteres überhaupt nichts zu sehen. Erst bei dem Auseinanderdrängen der beiden grossen die Bauchhöhle ausfüllenden Tumoren sieht man im Grunde des sie trennenden Spaltes das fast senkrecht von oben nach unten verlaufende unterste Stück des Ileums (I) bis zu seinem Eintritt in das Coecum. Der Processus vermiformis ist neben der Eintrittsstelle nach hinten und aufwärts geschlagen; das letzte Drittel ist hakenförmig umgeknickt, mit der Spitze an der Hinterfläche des Mesenteriums des untersten Ileumstückes fest verwachsen.

Die Leber ist ganz nach aufwärts gedrängt, vollständig unter dem Rippenbogen verborgen. Unter demselben kommt nur die prall gespannte, ziemlich stark ausgedehnte Gallenblase zum Vorschein. Auch das Zwerchfell ist stark nach aufwärts gedrängt, steht rechts am unteren Rand der 3., links der 4. Rippe.

Bei der Eröffnung des Thorax liegen beide Lungen nur wenig vor und sind stark mit der Brustwand verwachsen. Der Herzbeutel liegt in grösserer Ausdehnung frei. Im Herzbeutel nicht vermehrte, klare Flüssigkeit. Das Herz ist ziemlich gross und schlaff. Der rechte Ventrikel ist weit und sehr dünnwandig; auch der linke Ventrikel ist weit und nicht verdickt. Die Muskulatur ist weich, schlaff, gelblich-bräunlich. Die Klappen sind ohne besondere Veränderungen. Die linke Lunge ist klein, reichlich pigmentirt, sehr blutreich und ödematös. Am vorderen Umfang des Oberlappens zeigt sich ein grösserer Herd, in dessen Bereich das Lungenparenchym infiltrirt und gegen die Umgebung durch einen gelblichen Saum abgesetzt ist. Die rechte Lunge erscheint etwas abnorm gelappt, an den Rändern ziemlich stark gebläht. An der Innenfläche des Oberlappens findet sich ein central bereits verflüssigter Abscess.

Die sämmtlichen Organe der Bauchhöhle und des kleinen Beckens werden im Zusammenhang mit einem grossen Theil des Peritoneum parietale, dem ganzen Zwerchfell, Oesophagus und Aorta herausgenommen. Von dem so gewonnenen Präparate wurde durch H. Prof. Marchand die Zeichnung in natürlicher Grösse hergestellt, nach welcher die Textfigur angefertigt ist.

Die genauere Untersuchung der Organe und Gebilde ergab Folgendes:

Die Milz ist deutlich vergrössert; der Magen nicht unbeträchtlich ausgedehnt. Das Leberparenchym ist ziemlich fetthaltig, sonst jedoch ohne besondere Veränderung. Dagegen ist die äussere Gestalt

des ganzen Organs, auch abgesehen von der oben erwähnten starken Füllung der Gallenblase, in deren Hals sich einige Steinchen durchfühlen lassen, nicht unbedeutend deformirt. Namentlich ist es der rechte Lappen dadurch, dass er durch den mächtigen, kugelig abgerundeten, oberen Pol des Nierentumors gegen das Zwerchfell angepresst war und sich der Form dieses Poles anpassend eine Art Schale über demselben bildet. Der rechtsseitige Tumor ist nach Lage und Form und sonstiger Beschaffenheit zweifellos ein mit Flüssigkeit prall gefüllter, aus der Niere hervorgegangener Sack. Mittelst Einstichkanüle wurden aus demselben 5 Liter nach Harn riechende, deutlich eitrige Flüssigkeit entleert. Beim Stehen setzt sich ein dickes Sediment ab, über dem eine niedrige Schicht etwas klarerer Flüssigkeit bleibt. Die Eröffnung des Sackes wird später vorgenommen, nachdem derselbe durch die Einstichkanüle, durch welche er entleert wurde, mit Formol gefüllt war. Die linke Niere wurde ebenfalls in situ gelassen und von hinten her freigelegt. Dieselbe ist sehr stark vergrössert, 16 cm lang und am Hilus 6 $^{1}/_{2}$ cm breit, bietet aber, abgesehen von ihrer Grösse, ganz normale Verhältnisse. Sie macht also, kurz gesagt, den Eindruck einer normalen, aber ziemlich genau doppelt vergrösserten Niere. Auch das Nierenbecken und der Harnleiter dieser Seite entsprechen völlig der Norm. Bei Freilegung der Nierengefässe erkennt man, dass die linke Art. renalis einen ganz ungewöhnlich starken Ast der Aorta darstellt, während die zu dem grossen rechtsseitigen Sack tretende Arterie kaum den halben Umfang des entsprechenden linksseitigen Gefässes aufweist. Der Schnitt zur Eröffnung des rechten Nierensackes wird extraperitoneal, über die Convexität des Tumors geführt. Der ganze Sack besitzt ungefähr doppelt Mannskopfgrösse, ist an der Innenfläche zumeist vollständig glatt, aber durch einige septenartige Bildungen in einige mehr weniger gesonderte Abschnitte zerlegt. Ein horizontal gestelltes Septum scheidet die ganze Höhle in einen oberen, etwas kleineren, und unteren, etwas grösseren Abschnitt. Ausser diesem finden sich noch einige leistenförmige Vorsprünge an der Wand, anscheinend Reste der ursprünglichen Kelche. Auf Durchschnitten dieser Leisten bemerkt man Gewebe, welches undeutlich an das Aussehen von Nierengewebe erinnert.[1]) Im Uebrigen wird die Wand aus Bindegewebe und hauptsächlich aus Fettgewebe gebildet; sie besitzt im Ganzen eine Dicke von 1—2 cm. In der Nähe des unteren Poles trifft man auf die Mündung des Ureters, welcher die Wandung des grossen Sackes schräg durchsetzt, jetzt aber von demselben aus leicht sondirbar ist. Der Ureter ist von gewöhnlicher Dicke, zeigt

[1]) Bei der mikroskopischen Untersuchung einiger dieser Stellen fanden sich hier in der That noch Reste von Kanälchen, stellenweise auch gewucherte Harnkanälchen. Glomeruli konnten an den aufgelegten Schnitten nicht nachgewiesen werden.

in seinem Verlauf eine fast spitzwinklige Umbiegung[1]), um innerhalb des kleinen Beckens bei seinem Eintritt in die Blase die gewöhnlichen Verhältnisse zu bieten. Die Blase war ziemlich stark mit sehr getrübtem Harn gefüllt. Die Schleimhaut im Fundus glatt und blass, dagegen im Bereich des Trigonum deutlich fleckig geröthet, aber auch hier ohne schwerere Veränderungen.

Die pathologisch-anatomische Diagnose lautet demnach: Hydronephrosis permagna (congenita) dextra. Hypertrophia renis sinistri. Cystitis. Pyelitis purulenta. Hernia retroperitonealis (duodenojejunalis) completa. Decubitus gravis regionis sacralis, coccygeae, perinealis. Abscessus metastatici pulmonum. Sepsis. Cholelithiasis.

Besonders interessante Verhältnisse bot nun eine genauere Untersuchung des linksseitigen Tumors. Derselbe erwies sich, wie das schon die äussere Besichtigung mit Sicherheit vermuthen liess, als eine ausserordentlich grosse „echte innere“ Hernie und zwar zweifellos als ein geradezu typisches Beispiel der von Treitz sogenannten Hernia retroperitonealis (duodenojejunalis — [Leichtenstern]).

Was sich aus dem Verhalten des Netzes, der verschiedenen Abschnitte des Colons und der Aufhängebänder desselben und aus dem Verhältniss dieser zum Sack eruiren liess, ist Folgendes:

Ein kurzes freies Netz findet sich nur, wie oben erwähnt, in der rechten Seite der Bauchhöhle, welches zum Theil mit dem grossen rechtsseitigen Tumor zusammenhängt. Die einzelnen Abschnitte des Colons sind nicht mit Sicherheit voneinander abzugrenzen, da sowohl von einer Flexura hepatica, wie lienalis nichts nachzuweisen ist. Die geknickte Dickdarmschlinge, welche an der Oberfläche beider Tumoren verläuft, entspricht aber zweifellos in der Hauptsache dem Colon transversum, während dem descendens der Abschnitt entspricht, welcher über die untere Hälfte und den unteren Pol des linksseitigen Sackes verläuft. In dem Abschnitt, der über den rechtsseitigen Tumor verläuft, ist der Darm fest an denselben herangezogen, während der Theil im Bereich der Umbiegungsstelle durch ein freies bewegliches Band (Lig. gastrocolicum) mit dem Magen vereinigt ist. Auch der darauffolgende absteigende Schenkel ist durch ein ziemlich langes frei bewegliches fettreiches Mesenterium mit der Oberfläche des linksseitigen Tumors verbunden, während der oben als Colon descendens bezeichnete darauffolgende Abschnitt fest mit dem Sacke vereinigt ist. Die Flexura sigmoidea ist ziemlich lang, durch einige strangförmige Adhäsionen mit dem unteren Pol des Tumors vereinigt, und geht in der gewöhnlichen

[1]) Diese ist zweifellos secundär durch die Vergrösserung des Sackes entstanden und bildet kein Hinderniss des Urinabflusses.

Weise in das Rectum über. Der Bruchsack selbst, der in gefülltem Zustande, wie er bei der Section gefunden wurde, reichlich Mannskopfgrösse besass, besteht in seinen freien, nicht von der hinteren Bauchwand gebildeten Theilen aus einer dünnen, innen und aussen ganz glatten Bauchfellschichte, die am oberen Pol durch fettreiche, übrigens ziemlich leicht lösbare, Netzverwachsungen verdickt ist, am unteren Pole durch die Verbindung mit einem Theil des Colon descendens. Eine weitere strangförmige Verdickung umsäumt den vorderen Theil der Bruchpforte. Die letztere bildet einen links neben der Wirbelsäule und dicht an der hinteren Bauchwand gelegenen, ziemlich senkrecht von oben nach unten verlaufenden Schlitz, der ungefähr 3 cm unterhalb des unteren Randes des Pankreas beginnt und 12 cm nach abwärts reicht. Derselbe ist bequem für eine Hand, nach Herausziehen des ganzen Darmes fast für zwei Hände, durchgängig. Der Bruchsack erstreckt sich nach aufwärts bis zum oberen Rande des Pankreas. In seinem oberen, hinteren und äusseren Abschnitt ist sehr deutlich die vergrösserte linke Niere sicht- und fühlbar. Nach aussen liegt derselbe unmittelbar der seitlichen Bauchwand an, nach unten ist er nur durch die zusammengefaltete Flexur von der Darmbeinschaufel getrennt. Bei Lagerung des Bruches in situ ist von dem Eintritt des Dünndarms in den Sack nichts zu sehen. Die Flexura duodenojejunalis und die sogenannte Durchtrittsstelle des Duodenums durch die Radix mesenterii wird erst nach Entfernung des ganzen Dünndarms aus dem Bruchsack sichtbar. Dann sieht man, wie das Duodenum sich an der oberen hinteren Wand unmittelbar in die in dem Sack gelegenen Schlingen fortsetzt. Eine abnorme Anheftung dieser Schlinge an das Peritoneum der hinteren Bauchwand lässt sich nicht nachweisen. In dem Bruchsack sind, wie schon früher bemerkt, die sämmtlichen Schlingen des Jejunums und Ileums enthalten. Sie lassen sich mitsammt dem natürlich ebenfalls in dem Sack gelegenen Mesenterium sehr leicht aus der Bruchpforte herausziehen bis auf die unterste Schlinge des Ileums, welche an der tiefsten Stelle des Bruchsackes offenbar durch secundär gebildete Adhäsionen fixirt ist.

Der Dünndarm war bei der Section ziemlich stark durch flüssigen Inhalt und Gas ausgedehnt, aber auch in diesem Zustand liessen sich die gesammten Schlingen leicht aus dem Bruchsack herausziehen und mit etwas mehr Schwierigkeit auch wieder hineinbringen. Das Verhalten der Gefässe zu Bruchsack und Bruchpforte kann im Detail nicht angegeben werden, da eine Injection nicht gemacht und eine genauere Präparation nicht vorgenommen wurde, um das Präparat in seiner ursprünglichen Form zu erhalten. In der strangförmigen Ver-

dickung, die den Rand des vorderen Theils der Bruchpforte bildet, liess sich nur ein ziemlich schwacher venöser Ast nachweisen.

Der klinische Verlauf ist nach dem anatomischen Befund unzweifelhaft so zu erklären: Durch die enorme Ausdehnung des Abdomens und die dadurch bedingte Unbeweglichkeit war die Disposition zur Entstehung eines sacralen Decubitus vorhanden. Dieser, einmal entstanden, vergrösserte sich durch die Ungunst der vorliegenden Verhältnisse und jedenfalls durch ungeeignete Pflege sehr schnell und führte durch die schwere locale und allgemeine Sepsis (Lungenabscesse), zu der noch die Cystitis und die Vereiterung der grossen Hydronephrose hinzutrat, den Tod herbei. Ob das Vorhandensein der intraabdominalen Hernie noch von besonderem Einfluss auf den Krankheitsverlauf gewesen ist, lässt sich nicht mit Bestimmtheit behaupten, wahrscheinlich erscheint nur, dass ihr eine erhebliche klinische Bedeutung nicht zukommt.

Auch die anatomische Deutung des ganzen in der That höchst merkwürdigen Befundes der abdominalen Organe erscheint im Ganzen durchaus klar und einfach. Nur die feineren anatomischen Verhältnisse bei der grossen Hernie bieten einige Schwierigkeiten, die sich hauptsächlich daraus ergeben, dass über die Entstehungsbedingungen dieser Brüche und über ihre weitere Entwicklung die Ansichten der Autoren, die sich bisher damit beschäftigt haben, sehr auseinandergehen. Was den rechtsseitigen Tumor betrifft, so braucht wohl kaum auseinandergesetzt zu werden, dass es sich hier nur um eine sogenannte congenitale oder Klappen-Hydronephrose handeln kann, also um eine Ausdehnung des Nierenbeckens infolge einer Anomalie des Ansatzes resp. des Ueberganges des Ureters in das Nierenbecken, welche auf bisher nicht näher bekannte Abweichungen bei der fötalen Entwicklung zurückzuführen ist. Die bei so frühzeitig entstandener Hydronephrose niemals fehlende vicariirende compensatorische Hypertrophie der anderen Niere war auch in diesem Falle in ganz exquisiter Weise vorhanden.

Die grosse linksseitige innere Hernie ist bereits oben als ein typisches Beispiel der von Treitz[1]) zuerst ausführlich beschriebenen, angeblich in der sogenannten Fossa duodenojejunalis (Huschke-Treitz) zur Entwicklung kommenden Hernia retroperitonealis bezeichnet. Es würde sich um einen Fall von sogenannter completer Hernie dieser Art handeln, da der gesammte Dünndarm vom Duodenum bis zur untersten Ileumschlinge in dem Bruchsack enthalten war.

Wenngleich nach der ganzen Beschaffenheit der Hernie, ihrer Lage, ihrem Verhältniss zu den umgebenden Organen und Gebilden und dem Verhalten der Bruchpforte kaum ein Zweifel herrschen kann, dass diese Annahme richtig ist, so scheint es doch nöthig, näher auf die in

---

[1]) Treitz, Hernia retroperitonealis, Ein Beitrag zur Geschichte innerer Hernien, Prag 1857.

Betracht kommenden Verhältnisse einzugehen, da ein Ueberblick über die Literatur leicht übersehen lässt, dass nach dem Erscheinen des TREITZ'schen Werkes die Ansichten sowohl über das normale Verhalten des Peritoneums und seiner Taschen als über die Beziehungen der inneren Hernieen zu den letzteren grosse Wandlungen erfahren haben, und dass noch manches in diesem Kapitel einer definitiven Lösung harrt. Wenn TREITZ sein Buch mit den Worten einleitet: „Nicht leicht findet man ein Feld im medicinischen Gebiete so schlecht bestellt und kaum leidet eine Lehre von solcher Unbestimmtheit und Oberflächlichkeit als die Lehre von den inneren Hernieen“, kann man heutzutage wohl behaupten, dass diesen damals mit Recht beklagten Uebelständen gründlichst abgeholfen ist. Ausser der ausgezeichneten Bearbeitung dieses Themas durch TREITZ selbst haben wir jetzt eine grosse Anzahl zum Theil höchst eingehender Arbeiten, darunter verschiedene ausschliesslich dem Gegenstand gewidmete Monographieen. Von den letzteren sind namentlich zu nennen, die von LANDZERT[1]), TREVES[2]), JONNESCO[3]), BRÖSIKE[4]) und ganz neuerdings die von MOYNIHAN.[5]) Von besonderer Bedeutung sind ferner die Arbeiten von TOLDT[6]) und WALDEYER[7]), während die übrigen mehr eine Bereicherung des casuistischen Materials darstellen. In der Dissertation von KRAUSS[8]) sind sämmtliche bis 1884 bekannten Fälle zusammengestellt. Eine sehr sorgfältige Zusammenstellung der ganzen Casuistik findet sich dann ferner in der eben citirten Monographie JONNESCO's.

Die in den oben genannten Arbeiten, namentlich in den Monographieen von TREITZ, JONNESCO und BRÖSIKE niedergelegten Untersuchungen sind in jeder Beziehung so erschöpfend, dass es nur durch

---

1) LANDZERT, Ueber die Hernia retroperitonealis etc. (TREITZ), Beiträge zur Anatomie und Histologie Heft I, St. Petersburg 1872.

2) The anatomy of the intestinal canal and peritoneum in man, Hunterian lectures, London 1885.

3) JONNESCO, Hernies internes rétropéritonéales ou hernies formées dans les fossetes normales du péritoine, Paris, G. Steinheil 1890.

4) BRÖSIKE, Ueber intraabdominale (retroperitoneale) Hernien und Bauchfelltaschen, Berlin 1891, Fischer.

5) MOYNIHAN, On retroperitoneal hernia, London, Baillière, Tindale and Cox 1899. Diese Arbeit ist uns bisher nur aus den kurzen Mittheilungen des Verfassers im British medical Journal 1899 p. 522, 591, 657 bekannt.

6) TOLDT, Bau und Wachsthumsverhältnisse der Gekröse des menschlichen Darmkanals, Denkschrift der kaiserl. Acad. d. Wissensch. zu Wien, Febr. 1879 Bd. 41. Zur Charakteristik und Entstehungsgeschichte des Recessus duodenojejunalis, Prager medicin. Wochenschrift 1879 Nr. 23. Die Darmgekröse und Netze in gesetzmässigem und gesetzwidrigem Zustande, Denkschr. d. kais. Academie d. Wissensch,. Math.-naturw. Kl., Bd. 56 1889.

7) WALDEYER, Hernia retroperitonealis nebst Bemerkungen zur Anatomie des Peritoneums, Virch. Arch. 1874 Bd. 60.

8) KRAUSS, Ueber Hernia retroperitonealis Treitzii, I.-D., Erlangen 1884.

ausgedehnteste embryologische und Leichen-Untersuchungen möglich sein würde, neues Material für die Beurtheilung namentlich der normalen Verhältnisse, die hier in Betracht kommen, herbeizuschaffen. Der Umfang der von den Autoren zusammengetragenen Thatsachen und Theorieen ist ausserdem ein so grosser, dass hier nur kurz über das Wichtigste davon berichtet werden kann.

Nach TREITZ handelt es sich bei allen den in Frage kommenden Fällen um die Entstehung des Bruches in einer normal vorhandenen Bauchfelltasche, der von HUSCHKE zuerst beschriebenen und Fossa duodenojejunalis genannten.

Diese stellt nach der Beschreibung von TREITZ eine an der linken Seite der Uebergangsstelle des Duodenums in's Jejunum zwischen Duodenum und einer Bauchfellfalte gelegene Tasche dar, die TREITZ mit HUSCHKE als Plica duodenojejunalis bezeichnet. Diese Falte, wenn sie überhaupt vorhanden ist, ist sehr verschieden nach Form und Grösse und demnach wechselt natürlich auch das Verhalten der durch diese Bauchfellerhebung entstandenen Tasche. In den meisten Fällen, und zwar gerade den für die Entstehung der Hernien in Betracht kommenden, ist sie halbmondförmig gestaltet, und das obere Horn dieses Halbmondes geht in das untere Blatt des Mesocolon transversum, das untere in den peritonealen Ueberzug des Endstückes des Duodenums über, während der convexe Rand der Falte sich unmittelbar in's innere Blatt des Mesocolon descendens und transversum fortsetzt. Von ausschlaggebender Bedeutung für die Möglichkeit der Entstehung eines Bruchsackes aus dieser an und für sich als normal zu betrachtenden Bauchfellausstülpung ist das Verhalten der hier verlaufenden grossen Gefässe. In den Fällen, in denen der freie Rand der Falte sich überhaupt zur Bruchpforte umbilden kann, verläuft in dem sogenannten oberen Horn die Vena mesenterica inferior, in dem unteren die Arteria colica sinistra, welche von unten kommend und von rechts nach links ziehend sich mit der ebengenannten Vene kreuzt. Durch das Zusammenwirken dieser beiden grossen Gefässe wird die beschriebene Falte von einem Gefässbogen umgeben, der mit ihr dieselbe Richtung und Krümmung hat und dessen oberes Ende die Einsenkungsstelle der Vena mesenterica inf. in den Pfortaderstamm, dessen unteres der Stamm und Ursprung der gleichnamigen Arterie aus der Aorta bildet. Durch diesen Gefässring bekommt die Plica duodenojejunalis die nöthige Festigkeit, um als Bruchpforte dienen zu können.

Diese eben nach der TREITZ'schen Schilderung auseinandergesetzten Verhältnisse werden in ausgezeichneter Weise illustrirt durch einen Fall von noch sehr kleiner typischer TREITZ'scher Hernie, welche kurze Zeit nach dem oben beschriebenen Fall im hiesigen pathologischen Institut zur Beobachtung kam. Das Präparat entstammt der Leiche eines $1^3/_4$-jährigen Knaben, der auf der medicinischen Klinik gestorben war und am 15. Februar 1899 secirt wurde. Die pathologisch-anatomische Diagnose lautete: Atrophia infantum, Rhachitis, Hernia duodenojejunalis. Die Mesenterien waren überall ganz fettlos, äusserst zart und durchscheinend, sodass namentlich die Gefässverhältnisse äusserst deutlich

zum Vorschein kamen. Als zur Herausnahme des Darmes das Colon transversum mit dem Magen nach aufwärts und der Dünndarm nach rechts gelegt war, sah man sofort, dass die ersten Jejunumschlingen mit ihrem Mesenterium in einer sehr zartwandigen peritonealen Ausbuchtung gelegen waren, deren für zwei bis drei Finger bequem durchgängige Oeffnung links neben der Wirbelsäule nach rechts und etwas nach aufwärts gelegen war. Die weitere Section wurde sistirt und zunächst eine Injection der Gefässe mit Wachs vorgenommen von der Aorta resp. Vena portarum aus. Bei Füllung des Stammes der Vena mesenterica inferior hob sich der nach dem Herausziehen der Darmschlingen zusammengefallene vordere Rand der Bauchfelltasche in schönem Bogen von der hinteren Bauchwand ab. Die genauere Untersuchung des Verhaltens der Gefässe und des Peritoneums ergiebt Folgendes (cf. Taf. V Fig. 1 und 2): Den freien Rand der Tasche bildet eine halbmondförmige Falte, deren unteres Horn in die obere Platte des Dünndarm-Mesenteriums übergeht, während das obere Horn in das Mesocolon transversum, resp. in den peritonealen Ueberzug des Pankreas sich fortsetzt. In dem unteren Horn verläuft die Arteria colica sinistra, so zwar, dass sie 1 cm nach unten und aussen von der Mensenterialinsertion des Horns in die Bauchfellfalte eintritt, um dieselbe in der Richtung von unten innen nach oben aussen schräg zu durchsetzen und so in den vorderen Rand der Falte zu gelangen. Der unterste dreieckig gestaltete Theil der Falte ist demnach in seinem freien Rande gefässlos. Die Arterie verläuft dann 2 cm weit in dem vorderen Rand des oberen Horns, giebt während ihres Verlaufes einen starken Ast für das Colon descendens ab, während der Hauptstamm sich im Mesocolon transversum verzweigt. In dem oberen Horn verläuft ferner etwas nach aussen von der Arterie die Vena mesenterica inferior, welche, sich immer streng an den Rand der Falte haltend, in medianwärts concavem Bogen in den Stamm der Vena lienalis übergeht. Die Tasche, welche im Ganzen etwa hühnereigross ist, reicht nach aussen bis zum medianen Rande des Colon descendens, nach oben bis zur Cauda pancreatis, nach unten bis etwas oberhalb der Theilungsstelle der Aorta. Ungefähr entsprechend der Mitte des oberen Horns der Falte fühlt man im Grunde der Tasche die unter dem Peritoneum parietale zur linken Niere führenden Gefässe. Im untersten äussersten Theil der Tasche lässt sich der untere Pol der linken Niere durchfühlen. Beim Anziehen der Flexura duodenojejunalis findet sich hinter derselben eine zweite seitlich von zarten Bauchfellfalten begrenzte Tasche, welche nach links und vorn geöffnet ist, nach oben von der Unterfläche des Duodenums begrenzt wird und etwa die Kuppe der kleinen Finger aufzunehmen vermag. Die Flexura duodenojejunalis ist ganz frei und tritt sofort an der hinteren oberen Wand des Sackes in denselben ein. Es wird also in diesem

Falle die Bruchpforte in ganz exquisiter Weise durch den TREITZ'schen Gefässring — Aorta, Arteria colica sinistra und Vena mesenterica inferior — gebildet. Im Uebrigen fanden sich keine Abnormitäten des Peritoneums und der Gefässe. (Auf einige Besonderheiten dieses Präparates wird später noch zurückzukommen sein; s. S. 135 ff.)

Die Entstehung der grossen Hernien aus diesen kleinen Anfängen erklärt TREITZ folgendermaassen:

Sind erst einmal durch eine nicht näher zu bestimmende Gelegenheitsursache Dünndarmschlingen in die Tasche gelangt, so kann der Bruch sich in dem lockeren retroperitonealen Bindegewebe sehr schnell vergrössern. Die Art und Weise, wie dies geschieht, illustrirt TREITZ durch einen sehr instructiven, auch von allen späteren Autoren als die Verhältnisse sehr gut wiedergebenden anerkannten Versuch. Legt man den vom Mesenterium abgelösten Dünndarm auf einen Tisch, bringt einige Schlingen in eine danebenstehende Schüssel und füllt diese Schlingen mit Wasser, so ziehen alsbald die sich füllenden Schlingen das ganze übrige Darmconvolut in die Schüssel hinein. In derselben Weise ziehen nach TREITZ durch Gas- und namentlich durch flüssigen Inhalt ausgedehnte im Bruchsack gelegene Schlingen die übrigen nach sich. Die Hernie ist also nach TREITZ stets eine erworbene, und es kommen entwicklungsgeschichtliche Verhältnisse nur soweit in Betracht, als sie für die Ausbildung der Plica duodenojejunalis und dem Gefässverlauf in derselben von Einfluss sind.

Die Entstehung dieser Falte während der embryonalen Entwicklung erklärt TREITZ auf eine recht complicirte Weise durch Zugwirkung infolge der Rechtsdrehung des Duodenums, welche hauptsächlich durch die gleichzeitige relative Verkleinerung der Leber bedingt ist. Auf diese Anschauungen braucht nicht genauer eingegangen werden, da sämmtliche späteren Autoren mit Ausnahme von EPPINGER dieselben mit zwingenden Gründen für unhaltbar erklärt haben.

Dies ist in grossen Zügen der Hauptinhalt der Lehre von TREITZ, soweit sie die typischen Formen seiner Hernia retroperitonealis, die von den späteren Autoren als Hernia duodenojejunalis sinistra bezeichnete, betrifft. In der Hauptsache darf diese Darstellung auch heute noch als maassgebend bezeichnet werden. In Einzelheiten dagegen haben die späteren Untersuchungen eine grosse Reihe von Aenderungen und Zusätzen hinzugebracht.

Hier wäre in erster Linie zu nennen die Erkenntniss, dass die peritoneale Faltenbildung in der Umgebung des Endstückes des Duodenums durchaus nicht die Regelmässigkeit zeigt, welche man nach der Darstellung von TREITZ erwarten dürfte. So sind sehr abweichende Darstellungen dieser Verhältnisse, wie sie wenige Jahre nach dem Erscheinen der TREITZ'schen Arbeit zum Beispiel von GRUBER[1]) und LAND-

[1]) W. GRUBER, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1862 u. 1864. Virch. Arch. Bd. 44 u. 47. St. Petersburger med. Ztg. 1861 u. 62. Oesterr. Zeitschr. f. prakt. Heilkunde, Wien 1863.

ZERT gegeben sind, einfach darauf zurückzuführen, dass diese Autoren unter Plica und Fossa duodenojejunalis etwas ganz Anderes beschrieben haben, als HUSCHKE und TREITZ mit diesen Namen belegten.

Auf diese Thatsache hat namentlich BRÖSIKE aufmerksam gemacht.

Nachdem dann bereits TOLDT gezeigt hatte, dass das sogenannte untere Horn der TREITZ'schen Falte, welches er als Plica duodeno-mesocolica bezeichnet, genetisch eine ganz andere Bedeutung hat, als das obere, war es zuerst JONNESCO, welcher nachwies, dass in der Umgebung der Flexura duodenojejunalis eine ganze Reihe von peritonealen Formationen — Falten und Taschen — vorkommen, die mehr oder weniger regelmässig bei einer genaueren Inspection aufzufinden sind und eine ganz verschiedene Bedeutung und Genese haben. Aus diesen sollen sich angeblich auch ganz verschiedene Arten von inneren Hernien entwickeln können.

Am klarsten und zuverlässigsten sind die Schilderungen der hier in Betracht kommenden Verhältnisse des Peritoneums und der Gefässe bei BRÖSIKE.

BRÖSIKE unterscheidet fünf Formen von in dieser Gegend vorkommenden Bauchfelltaschen, indem er auf die einfache Bezeichnung „Plica und Fossa duodenojejunalis“ wegen der damit verbundenen Unklarheit ganz verzichtet:

1. Recessus duodenojejunalis sinister seu venosus;
2. Recessus duodenojejunalis posterior oder die GRUBER-LANDZERT'sche Tasche;
3. Recessus duodenojejunalis superior oder die JONNESCO'sche Tasche;
4. den Recessus intermesocolicus transversus (von BRÖSIKE zuerst beschrieben);
5. den Recessus duodeno-mesocolicus inferior und Recessus duodeno-mesocolicus superior (identisch mit der Fossette duodénale inférieure et supérieure von JONNESCO).

Es würde viel zu weit führen, auf die anatomische Beschreibung dieser einzelnen Formen genauer einzugehen, zumal wir eigene Untersuchungen über das Vorkommen und die Bedeutung dieser Bildung in nennenswerthem Umfang nicht vorgenommen haben. Es scheint uns aber hier der Ort, die Beschreibung eines für die Kenntniss dieser Bauchfelltaschen recht wichtigen Präparates einzufügen, das, schon vor längerer Zeit gewonnen, in der Sammlung des hiesigen pathologischen Institutes aufbewahrt wird.

Dasselbe war ohne voraufgegangene genauere Untersuchung unter der Bezeichnung Hernia duodenojejunalis aufgestellt worden. Die nähere Betrachtung ergab aber alsbald, dass diese Hernie keineswegs mit der typischen Form der TREITZ'schen übereinstimmt.

Das Präparat entstammt der Leiche eines älteren Mannes, dessen Alter nicht angegeben ist, welcher an Tuberkulose der Lungen, des

Tractus intestinalis, der Genitalien und einer Niere zu Grunde gegangen war. Das vorliegende Präparat ist der im Zusammenhang gelassene Magen mit Pankreas, Colon, Mesenterium und oberstem Theil des Dünndarms. An der sogenannten Durchtrittsstelle des Duodenum durch die Radix Mesenterii findet sich am hinteren Umfang des Duodenum eine ziemlich tiefe peritoneale Ausbuchtung, deren Vorderwand von der Hinterwand des Duodenum gebildet wird (cf. Taf. VI). Die Richtung dieses Bruchsackes geht in der Hauptsache von links oben aussen nach rechts unten hinten. Die ganze Tasche ist also zum grössten Theil hinter dem Duodenum gelegen. Der übrige Theil des Sackes wird von einer peritonealen Falte gebildet, welche den hinteren Umfang des Duodenum kreisförmig umgiebt. Der vordere Rand dieser kreisförmigen Falte geht in die vordere Wand des Duodenum und so in die obere Mesenterialplatte über, während der hintere in die seröse Bekleidung der hinteren Fläche des Duodenum und in die untere Gekrösplatte übergeht. Die Tasche vermag ungefähr 10 cm des jetzt allerdings ganz ungefüllten Dünndarms aufzunehmen. Beim Aufsuchen der Gefässe zeigt sich, dass die Peritonealfalte selbst völlig frei von solchen ist, während die Kreuzungsstelle der Art. colica sinistra mit der Vena mesenterica inf., welche wir in dem vorigen typischen Falle im Bereich des vorderen Randes der Bruchpforte selbst sahen, hier 4 cm nach aussen von dem freien Rande der Falte sich befindet und demgemäss mit dem Bruchsack in keiner irgendwie nachweisbaren Beziehung steht.

Nach Umschau in der Literatur, namentlich in der Brösike'schen Arbeit, scheint es uns kaum zweifelhaft, dass es sich hier um eine wenn auch geringfügige Hernienbildung in derjenigen peritonealen Formation, die Brösike als Recessus duodenojejunalis posterior oder Gruber-Landzert'sche Tasche bezeichnet, also in jener Bauchfelltasche handelt, welche Gruber und Landzert irrthümlicherweise mit der Fossa ddjj. von Treitz identificirt haben. Brösike bezeichnet diese Tasche als Recessus duodenojejunalis posterior, weil dieselbe in der natürlichen Lage der Flexur im Wesentlichen hinter der letzteren gegegen ist, indem sie sich von links und oben her zwischen das Ende des Duodenum und die hintere Bauchwand einschiebt. Ihre vordere Wand würde durch die Flexura ddjj. und das obere Ende der Pars ascendens duodeni, ihre hintere Wand durch das vor der Wirbelsäule gelegene Peritoneum parietale gebildet sein. Die seitlichen Wandungen werden durch zwei Peritonealfalten gebildet, deren rechte resp. obere Brösike als Plica suspensoria, deren linke und untere Brösike als Plica duodenojejunalis posterior bezeichnet. Brösike betrachtet diesen Recessus als die seltenste aller in der Nähe der Flexura duodenojejunalis vorkommenden Peritonealtaschen und giebt an, denselben

nur dann vorgefunden zu haben, wenn die Plica venosa von der Flexur weit entfernt war. In dieser Tasche sollen sich nach LANDZERT die sogenannten rechtsseitigen retroperitonealen Hernien entwickeln, BRÖSIKE leugnet jedoch, dass er für diese Behauptung irgend einen positiven Grund beigebracht habe und hält selbst die Möglichkeit der Entstehung eines Bruches in diesem Recessus für durchaus unwahrscheinlich. Er schreibt:

„Ich selbst muss sagen, dass ich mir die Genese eines Bruches in diesen Recessus überhaupt nur dann vorstellen kann, wenn die beiden den letzteren begrenzenden Falten“ (scilicet Plica suspensoria und duodenojejunalis posterior) „in ihrem oberen Ende confluiren, sehr weit nach oben reichen und zugleich ein Orificium von genügender Resistenz bilden.“

Es ist nach dieser Beschreibung nicht zu bestreiten, dass unsere Hernie der Lage und Configuration des Sackes nach ganz genau der BRÖSIKE'schen Beschreibung seines Recessus duodenojejunalis posterior entspricht. Auch die Forderungen, welche er rein hypothetisch an die Beschaffenheit der Wandung desselben stellt, um ihn überhaupt zur Umwandlung in einen Bruchsack zu befähigen, sind hier in vollkommener Weise erfüllt, indem in der That die letzteren begrenzenden seitlichen Falten mit ihren oberen Enden confluiren, und dadurch eine einheitliche, den hinteren Umfang des Duodenum umkreisende Falte bilden, die gleichzeitig sehr weit nach oben reicht.

Auf eine besondere Eigenthümlichkeit dieses Bruches wäre noch etwas specieller zurückzukommen. Auch bei diesem Bruch liegt, wie wir das später auch noch bei den typischen TREITZ'schen Hernien sehen werden, in der Bruchpforte nur ein Darmabschnitt, nämlich der abführende, während das eintretende Stück durch die Wand des Bruchsackes selbst in diesen gelangt. Dies Verhalten erklärt sich aus den anatomischen Verhältnissen eigentlich ganz von selbst, da ja die Darmwand selbst die vordere Wand des Bruchsackes bildet. Der Darm muss demnach bis zur Bruchpforte verlaufen, die Darmschlingen können also nur dadurch in den Sack gelangen, dass die Flexura duodenojejunalis in der Höhe der Bruchpforte selbst umbiegt und so in die freie Tasche gelangt, in welcher dann eine Art Stauung der obersten Jejunalschlingen eintritt. Durch welche mechanischen Verhältnisse dies allerdings zu Stande kommt, dürfte schwer zu entscheiden sein.

Es darf übrigens bei diesem Präparate nicht vergessen werden, dass die ursprünglichen Verhältnisse wegen der Ablösung des ganzen Präparates von der Wirbelsäule und die dadurch bedingte unnatürliche Beweglichkeit des Mesenterium nicht in aller Vollständigkeit wiederhergestellt werden können. Man kann sich leicht überzeugen, dass die Form der Tasche und der Falte durch willkürliche Verlagerung des Mesenterium nicht unbedeutende Veränderungen erleidet.

Dasjenige, was abgesehen von den Bemerkungen über den Recessus duodenojejunalis post. von den Ausführungen BRÖSIKE's für die Auffassung unserer Fälle von Wichtigkeit ist, ist Folgendes:

Für die Genese der typischen TREITZ'schen Hernie oder Hernia duodenojejunalis sinistra kommt von allen diesen Gruben nach BRÖSIKE nur der von ihm sogenannte Recessus duodenojejunalis sinister seu venosus in Betracht und zwar entweder in seiner reinen Form oder in Combination mit anderen Falten und Taschen. Dieser Recessus ist nach B.'s Auffassung identisch mit dem oberen Horn der TREITZschen Fossa duodenojejunalis, jedoch nur in dem Falle, dass die Vena mesenterica inferior in dem freien Rande der TREITZ'schen Plica duodenojejunalis verläuft. „Dieser Recessus venosus oder, wie man ihn auch nennen könnte, diese Gefässtasche, wird so in seiner Ausbildung im Wesentlichen durch den Verlauf der Vena mesenterica inferior bestimmt.

Die Tasche wird hinten durch das Peritoneum parietale, vorn durch eine Peritonealfalte begrenzt, deren freier nach rechts und abwärts gerichteter Rand concav ist, und die Vena mesenterica inferior, bezw. die Art. colica sinistra enthält." Die ebengenannte Peritonealfalte bezeichnet B. kurz als Plica venosa.

Weit häufiger als die eben beschriebene reine Form der Plica und des Recessus sind nach BRÖSIKE die Complicationen derselben und für die Ausbildung der Hernie erscheint von besonderer Bedeutung eine Vergrösserung der Plica resp. des Recessus durch die Ausbildung des früher sogenannten „unteren Hornes der Plica duodenojejunalis."

„Die Genese des Recessus venosus hängt natürlich vollständig davon ab, ob es während des Embryonallebens zur Entwicklung einer Plica venosa kommt oder nicht, und die letztere wird lediglich durch den Verlauf der Vena mesenterica inferior bestimmt. Zum Zustandekommen einer gut ausgeprägten Plica venosa gehört übrigens nicht allein, dass die Vena mesenterica inferior in einer gewissen Entfernung vor der Wirbelsäule verläuft, also gewissermaassen mit ihrem Endstück von der Wirbelsäule abgerückt ist, sondern auch, dass dieselbe zwischen ihren im Becken gelegenen Ursprungswurzeln und ihrer Einmündungsstelle in die Vena lienalis oder Vena mesenterica superior mehr kurz und straff ausgespannt ist."

Mit dieser Erklärung nimmt B. Stellung zu der interessantesten aller hier in Betracht kommenden Fragen, nämlich der, aus welchen Ursachen sich überhaupt ein solcher Bruch entwickelt, resp. durch welche Abweichungen von der normalen Formation dieser Bauchfellgegend die Disposition zur Entstehung der Hernie geschaffen wird.

Wir haben schon oben kurz erwähnt, dass TREITZ die Entstehung der Plica duodenojejunalis in ziemlich complicirter Weise auf die während der Entwicklung stattfindende Locomotion des Duodenum zurückführt.

Diese Anschauung ist zunächst zurückgewiesen von WALDEYER, der in einer sehr interessanten Arbeit die Entstehung der Falte in einer total anderen und zweifellos sehr einleuchtenden Weise erklärt:

Er führt dieselbe einfach auf das Verhalten der Vena

mesenterica inferior zurück. Während nämlich die Wurzeln und zunächst auch der Stamm derselben der hinteren Bauchwand dicht anliegen, muss das Endstück, um den viel weiter vorn gelegenen Pfortaderstamm, resp. die Vena lienalis oder Mesenterica superior zu erreichen, sich nach vorn wenden, und gleichsam als freier Strang durch das Cavum abdominis ziehen. „Dabei hat das obere Endstück der Vene den bekannten bogenförmigen Verlauf; es muss sich also nothwendig um das in seiner Lage schwebend fixirte Endstück der Vene, das wie eine gespannte Saite sich verhält, eine Peritonealfalte bilden, in deren freien Rande eben dies bogenförmige Endstück der Vene liegt. Diese Falte ist die Plica duodenojejunalis. Sie bildet sich also in analoger Weise um die Vena mesenterica inferior, wie das Lig. suspensorium hepatis um die Vena umbilicalis, oder die beiden Plicae umbilicales, welche von der Harnblase aufsteigen, um die gleichnamigen Arterien.

Einen Einfluss auf diesen Verlauf der Vene und die Entstehung der Plica duodenojejunalis hat nach W. auch die während der Entwicklung eintretende Veränderung des Mesocolon descendens, welches ja bekanntlich in der Mehrzahl der Fälle vollständig verstreicht. Letzteres ist nach Waldeyer's Annahme hauptsächlich auf eine Entfaltung des Mesocolon durch das Wachsthum der Niere zurückzuführen. Hierauf soll nicht näher eingegangen werden.

Diese Ansicht Waldeyer's von der Bedeutung der Vena mesenterica inferior für die Entstehung der Plica duodenojejunalis ist lebhaft angefochten worden, zunächst von Eppinger.[1]) Dieser stellt sich vollständig auf den Standpunkt seines Lehres Treitz, indem er namentlich auf den Umstand hinweist, dass die Vena mesenterica inferior nicht immer im Rande der Plica duodenojejunalis verlaufe, selbst bei wohlausgebildeter Fossa. Auf diesen Einwand hat Waldeyer erwidert, dass Eppinger nur an Erwachsenen bis Neugeborenen untersucht habe, während wirklich beweisend nur die Befunde bei Embryonen seien.

Ein zweiter sehr gewichtiger Gegner der Waldeyer'schen Anschauung ist Toldt. Toldt führt aus, dass er auch bei Embryonen bis zu den ersten in Betracht kommenden Stadien den Verlauf der Vena mesenterica inferior in dem freien Rande der Falte vermisst habe. Er verwirft aber im Einverständniss mit Waldeyer die Treitz-Eppinger'sche Erklärung und giebt seinerseits eine ganz neue, welche hier nur ganz kurz berührt werden soll.

Er führt nämlich die Entstehung der Falte zwar auch auf eine

---

[1]) Für das Verständniss der chronologischen Reihenfolge der Arbeiten ist daran zu erinnern, dass die im Jahre 1874 im Virchow'schen Archiv erschienene Arbeit Waldeyer's bereits im Jahre 1868 in Breslau als Habilitationsschrift gedruckt war.

Zugwirkung durch Locomotion des Darms zurück, aber nicht auf die durch die relative Verkleinerung der Leber bewirkte des Duodenum, sondern auf die Rechtswendung des obersten Dickdarmabschnittes.

Auch die späteren Autoren haben sich zumeist gegen die WALDEYER-sche Theorie ausgesprochen. Nur BROESIKE hat, wie wir schon oben sahen, die WALDEYER'sche Anschauung in der Hauptsache völlig zu der seinigen gemacht und sie durch neue und gewichtige Gründe gestützt.

Der Unterschied in seiner Darstellung gegenüber der WALDEYER-schen besteht hauptsächlich darin, dass er die Bezeichnung der Plica und Fossa duodenojejunalis vollständig hat fallen lassen und die ausschlaggebende Wichtigkeit des Venenverlaufes nur für diejenige Falte in Anspruch nimmt, welche er infolgedessen als Plica venosa bezeichnet, und die nach ihm allein für die Entstehung der TREITZ'schen Hernie in Betracht kommt (s. o.). Gegen die TOLDT'sche Anschauung führt B. unter Anderem in's Feld, dass er die Plica venosa schön ausgebildet und sogar mit einem unteren Horn complicirt fand bei einem sechsmonatlichen Embryo, „bei welchem es zu gar keiner Rechtswendung der gemeinschaftlichen Mesenterialplatte oder Dislocation des Coecum gekommen war.“ Das Coecum fand sich hier nämlich links von der Medianlinie sehr hoch stehend und ebenso wie das sehr kurze Colon und Mesocolon ascendens und transversum gänzlich mit dem Mesogastrium verlöthet vor.“

Als geradezu beweisend für die Richtigkeit der WALDEYER'schen Anschauung führt BROESIKE folgendes an: „Wenn man an reinen Exemplaren der Plica venosa das Peritoneum über der Vene mit einer Pincette emporhebt und das letztere Gefäss mit einem Tenotom subperitoneal einmal oder mehrfach durchschneidet, so verschwindet die Plica venosa vollständig, so lange sich das Peritoneum noch eine leichte Beweglichkeit bewahrt hat.“

Wenn wir das hauptsächlichste der Anschauungen BROESIKE's über das Verhalten der in der Umgebung des Ueberganges des Duodenum in das Jejunum vorkommenden peritonealen Falten und Taschen und ihrer Beziehung zu der typischen TREITZ'schen Hernia retroperitonealis oder duodenojejunalis sinistra, welche ja allein in Betracht kommen soll, recapituliren, so ergiebt sich Folgendes:

Alle hierher gehörigen bisher überhaupt beschriebenen Hernien entwickeln sich in dem von BROESIKE sogenannten Recessus venosus. Derselbe verdankt seine Entstehung dem Vorhandensein der sogenannten Plica venosa und diese ist wiederum allein bedingt durch den Verlauf der Vena mesenterica inferior. Alle übrigen in der Nähe vorkommenden Falten und Taschen haben mit der Entstehung und Ausbreitung der Hernie nichts zu thun.

Brösike bezeichnet dieselben im Gegensatz zu der Gefässfalte aus hier nicht näher zu erörternden Gründen als Verlöthungsfalten.

Es erübrigt noch, unseren Fall, resp. unsere Fälle in Bezug auf das eben Auseinandergesetzte zu revidiren. Bei der zweiten kleinen Hernie vom Kinde kann es ja keinem Zweifel unterliegen, dass er sowohl die Treitz'sche Anschauung über die Bedeutung seines Gefässringes für die Umwandlung der sogenannten Plica duodenojejunalis zur Bruchpforte, als auch die Waldeyer-Brösicke'schen Annahme von der principiellen Wichtigkeit des Verlaufs der Vena mesenterica inferior für die Genese dieser Falte auf's Beste zu stützen geeignet ist.

Der Treitz'sche Gefässring, gebildet durch die Aorta, den Ursprung der Arteria mesenterica inferior, der Arteria colica sinistra und der Vena mesenterica inferior bis zu ihrem Eintreten in die Vena lienalis, war auf's Deutlichste vorhanden und durch die wohlgelungene Injection auf's Instructivste dargestellt. Besonders charakteristisch und für die Waldeyer-Brösicke'sche Anschauung sprechend war, dass bei der Füllung der Vene mit der Injectionsmasse der vorher zusammengefallene Rand der Falte, in dem die Vene und auch die Arterie in der beschriebenen Weise verliefen, in elegantem Bogen sich von der hinteren Bauchwand abhob und beim Erstarren der Masse in dieser Stellung fixirt blieb. Es erinnert das sehr lebhaft an das umgekehrte Verhalten bei dem Brösicke'schen Versuch, bei dem nach Durchschneiden der Vena mesenterica inferior die vorher erhabene Falte zusammensank.

Erheblich anders liegen die Verhältnisse allerdings bei der zuerst beschriebenen completen mit Hydronephrose complicirten Hernie. Hier konnte in dem stark verdickten vorderen Rand der Bruchpforte nur ein verhältnissmässig kleines venöses Gefäss gefunden werden, sodass also keine Rede davon sein kann, dass die Arteria colica sinistra und die Vena mesenterica inferior in ihrer normalen Stärke hier vorhanden sind. Es fragt sich nur erstens, ob dies ein Grund ist, die vorliegende Hernie nicht als eine typische Treitz'sche zu bezeichnen, und zweitens, ob dies Verhalten geeignet ist, die Treitz'sche von eigentlich allen späteren Untersuchern getheilten Anschauung von der principiellen Wichtigkeit seines Gefässbogens für die Entstehung dieser Bruchform zu erschüttern.

Wir glauben annehmen zu dürfen, dass bei der ausserordentlich hochgradigen Lageveränderung und bei den so hochgradig veränderten Druck- und Spannungsverhältnissen des Peritoneum der jetzige Befund unmöglich als maassgebend für die ursprünglichen Verhältnisse angesehen werden darf. Wenn auch der stricte Beweis kaum zu erbringen sein dürfte, so erscheint es doch durchaus plausibel, dass bei den enormen Lageveränderungen der Eingeweide und des Peritoneum, sowie unter dem Einfluss des stetig wachsenden rechtsseitigen Nierentumors eine Aenderung der Circulationsverhältnisse namentlich im Bereich der Venen im Laufe der langen Jahre sich ausgebildet hat.

Ein Zweifel an der Identität der vorliegenden intraabdominalen Hernie und der sogenannten typischen Duodenojejunalis sinistra scheint uns ausgeschlossen, weil im Uebrigen die Lage derselben wie der Bruchpforte und ihre Beziehung zu den übrigen Bauchorganen so vollkommen mit den bisher beschriebenen selbst bis in die feinsten Details übereinstimmen.

Es wäre hier noch eines Verhaltens zu gedenken, das auf den ersten Blick in der That sehr merkwürdig erscheint und bis jetzt noch keine recht befriedigende Deutung gefunden hat. Es tritt nämlich in diesem Falle, wie das übrigens bei den ganz grossen Hernien fast die Regel ist, wohl ein Darmstück, nämlich das untere Ileumende, aus der Bruchpforte hervor, ein eintretendes Darmstück ist aber in derselben nirgends zu bemerken. Die Flexura duodenojejunalis, welche ja naturgemäss den Anfang des im Bruch gelegenen Darmtheiles bilden muss, geht nämlich direct durch die obere Wand des Bruchsackes, also oberhalb des oberen Randes der Bruchpforte, in denselben hinein. Zur Erklärung dieser verhältnissmässig häufig zu machenden Beobachtung hat man recht complicirte Veränderungen im Bereich der oberen Bruchsacköffnung annehmen zu müssen geglaubt.

Manche Autoren sprechen von einer Wanderung der Bruchpforte, welche durch das Gewicht des bei aufrechter Stellung herabhängenden Bruchsackes veranlasst sein soll. Brösike, der auch dieser Erscheinung seine besondere Aufmerksamkeit zugewandt hat, meint wohl mit Recht, dass aus diesen mechanischen Verhältnissen eine Aenderung der Lage der Flexura duodenojejunalis zu der Bruchpforte nicht wohl denkbar sei. Sie kann nach seiner Ansicht nur so zu Stande kommen, dass der vordere und hintere Rand der Bruchpforte zunächst mit der Oberfläche der in der letzteren gelegenen Flexura duodenojejunalis verlöthen. Dann würde die Flexura selbst den oberen Pol der Bruchpforte begrenzen, anstatt in derselben gelegen sein. Wenn aber später auch unterhalb der Flexur eine allmählich nach abwärts hinabsteigende Verlöthung zwischen dem vorderen und dem hinteren Rand der Bruchpforte eintreten würde, käme die Flexur schliesslich gänzlich in die obere Wand des Bruchsackes zu liegen.

Dass Verlöthungen, welche analog sind den sogenannten physiologischen Peritonealverlöthungen, ebenso wie peritonitische Verwachsungen auf die Gestalt der Bruchpforte einen bedeutenden Einfluss ausüben können, ist ja selbstverständlich und wird zum Beispiel sehr gut demonstrirt durch den Fall von Márski [1]), bei dem durch peritonitische Adhäsionen die freie Communication zwischen Bruchsack und Bauchhöhle völlig aufgehoben war. Zur Erklärung des Verhaltens der Flexura

---

[1]) K. Márski (Genf), Ueber Retroperitonealhernien, Münch. med. Wochenschrift Nr. 23, 24 1893.

duodenojejunalis zur Bruchpforte ist es aber unserer Ansicht nach ganz unnöthig und für die meisten Fälle nicht den Thatsachen entsprechend, solche secundären Verwachsungen und Verlöthungen anzunehmen. Wie diese Lagerung zu Stande kommt, liess sich sehr schön an der oben beschriebenen kleinen Hernie vom Kinde sehen, bei der infolge der Gefässinjection einerseits und der ausserordentlichen Zartheit und Nachgiebigkeit des Peritoneum andrerseits fast alle überhaupt in Betracht kommenden Verhältnisse ganz besonders deutlich hervortreten: Zieht man den Darm aus dem Bruchsack, so reicht die Gefässfalte in der oben beschriebenen Weise bis zum oberen Rand des Duodenum und geht in dessen peritonealen Ueberzug über. Füllt man dagegen den Bruchsack, so springt, namentlich wenn man die Därme stärker nach oben hin, also gegen das Pankreas stopft, sofort eine Fortsetzung dieser Falte hervor, welche bogenförmig das oberste Ende der Flexura duodenojejunalis überbrückt und so in die obere Gekrösplatte übergeht. Dadurch bekommt der Bruchsack eine Ausbuchtung nach rechts oben und hinten, in welche eben diese Flexura duodenojejunalis eintritt. Genau in derselben Weise, wie es an dem Präparat von der grossen Hernie der Fall war.

Es entsteht also dieses Verhältniss der Flexur zum Bruchsack einfach dadurch, dass durch die Füllung des Bruchsackes nach oben hin die ursprünglich neben derselben gelegene Plica nunmehr durch eine Einfaltung des Bauchfelles verlängert wird, welche die Flexur überbrückt, sodass nunmehr die sogenannte Durchtrittsstelle des Duodenum selbst im Bruchsacke liegt. Dass dem so ist, lehrt ein Blick auf das Präparat mit solcher Sicherheit, dass ein Zweifel an die Richtigkeit dieser Deutung gar nicht aufkommen kann.

Betrachten wir nun zunächst das Resultat unserer Untersuchung an den beiden beschriebenen Fällen, so glauben wir mit Bestimmtheit die Meinung vertreten zu können, dass es sich bei beiden um die typische Form des von Treitz ursprünglich als Hernia retroperitonealis benannten Bruches handelt. Wir glauben ferner, dass die schon von Treitz zuerst betonte und später namentlich von Waldeyer und Brösike behauptete Bedeutung des Treitz'schen Gefässbogens, resp. der Vena mesenterica inferior für die Entstehung dieser Brüche kaum zu bezweifeln ist. Wir halten es schliesslich, obgleich wir über keine eigenen Untersuchungen über diesen Punkt verfügen, für durchaus wahrscheinlich, dass die Entstehung der Treitz'schen Plica ddjj. (Plica venosa — Brösike) während der Entwicklung des Peritoneum ausschliesslich bedingt ist eben durch den Verlauf der Vena mesenterica inf., welcher wohl am besten als eine leichte Abnormität aufzufassen wäre. Dafür, dass solche Faltenbildungen im Peritoneum thatsächlich

durch im freien Rand verlaufende Gefässe bedingt sein können, führt WALDEYER selbst als Beispiel das Ligamentum suspensorium hepatis und die Ligamenta umbilico vesicalia lateralia an.

Wir glauben hier auf eine ganz analoge sehr eigenthümliche Faltenbildung hinweisen zu sollen, welche zwar nicht das Peritoneum, sondern die Pleura costalis betrifft. Gar nicht selten [1]) findet man an der rechten Lunge einen überzähligen vierten Lappen, der dadurch entsteht, dass die Spitze in Form eines sehr eigenthümlichen stumpfkegelförmigen mit der Basis nach aufwärts gerichteten Gebildes durch einen sehr tiefgehenden Einschnitt von dem übrigen Oberlappen abgeschnürt wird. Betrachtet man eine solche Lunge genauer in situ, das heisst also bevor man sie aus der Pleurahöhle hinausgezogen hat, so sieht man, dass in dem soeben erwähnten Einschnitt eine bis auf den Grund desselben reichende Falte der Pleura costalis vorhanden ist, von welcher der Spitzenlappen zunächst vollständig verdeckt erscheint. Der letztere steckt also in einer Pleuratasche, welche nach hinten und oben von der hinteren Brustwand und der Wirbelsäule und nach vorn von der eben erwähnten Falte gebildet wird. In dem unteren Rande dieser Falte verläuft ganz ausnahmslos das Endstück der Vena azygos, sodass es also keinem Zweifel unterliegen kann, dass diese Faltenbildung eine Folge des abnormen Venenverlaufes ist.

Wir sehen also auch in diesem Falle sehr deutlich Falten- und Taschenbildung in typischer Form in einer serösen Haut, die allein durch eine leichte Abnormität des Venenverlaufes bedingt sind. Die übrigen Verhältnisse liegen natürlich wesentlich anders, weil die starren Thoraxwandungen sowohl wie die anatomische Beschaffenheit der Lunge naturgemäss die Entstehung eines Bruches in dieser Tasche analog den in vorgebildeten Bauchfelltaschen sich entwickelnden Hernien ganz unmöglich machen.

Bei der Seltenheit der klinischen Beobachtung einer Hernia duodenojejunalis wie überhaupt einer intraabdominalen Hernie erscheint es von Interesse, eine kurze Uebersicht über die praktische Bedeutung der inneren Brüche überhaupt folgen zu lassen. Die intraabdominalen Hernien kommen natürlich nur dann in den Bereich der klinischen Beobachtung, wenn sie zu Einklemmungserscheinungen führen. Wie selten es bei inneren Brüchen zu den letzteren kommt, lässt sich aus einer Zu-

[1]) In einigen neueren Veröffentlichungen, z. B. in der von R. DE JOSSELIN DE JONG, Un cas de lobe azygos du poumon droit, Recueil de Travaux du Laboratoire BOERHAAVE von SIEGENBEEK VAN HEUKELOM 1899, wird die Ansicht vertreten, dass es sich um ein seltenes und wenig bekanntes Vorkommen handelt. In Wirklichkeit ist es aber ein recht häufiges Vorkommen, auf das namentlich ROKITANSKY aufmerksam gemacht hat.

sammenstellung von MÁNSKI [1]) ersehen, die sich auf sämmtliche bis zum Jahre 1893 beobachteten Fälle erstreckt. Nach derselben sind von 66 Herniae duodenojejunales nur 9, von 12 Hernien der Cöcalgegend 6 und von 3 Brüchen in der Fossa intersigmoidea 1 zur klinischen Beobachtung gekommen. Die anderen Hernien traten zufällig bei der Section zu Tage. Von den 9 klinisch beobachteten Herniae ddjj. werden die von BORDENAVE [2]), HESSELBACH [3]), HAUFF [4]) und von BRYK [5]) beobachteten Fälle nicht einmal von allen Autoren als echte innere Hernien aufgefasst, während die 5 übrigen, die von BIAGINI [6]), PEACOCK [7]), TREITZ [8], STAUDENMEYER [9]) und von STRAZEWSKI [10]) beobachtet sind, keinen Zweifel an ihrer Echtheit aufkommen lassen. In neuerer Zeit sind nur vereinzelte Fälle einer klinischen Beobachtung zugängig gewesen, von denen vier von ASCHOFF [11]) mitgetheilt sind. Zwei derselben waren allerdings, wie die Laparatomie ergab, mit Strangabklemmung und Incarceration durch MECKEL'sches Divertikel complicirt. Von allen diesen Fällen ist es zu einer Diagnose auf Grund der klinischen Erscheinungen nur einmal gekommen und zwar bei der STAUDENMEYER'schen Hernie. Mit „an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit“ soll nach RIESE [12]) eine Diagnose nur bei den in der Cöcalgegend gelegenen Hernien zu stellen sein, weil hier bei eintretender Incarceration der Tumor wegen seiner oberflächlichen Lage am leichtesten zu palpiren sei. So vermochte RIESE in dem oben citirten Falle die Annahme eines innen eingeklemmten Bruches auf Grund der klinischen Erscheinungen und mittelst der äusseren Untersuchung zu machen. Wenn TREITZ in seiner Arbeit die Ansicht ausspricht, dass die Diagnose einer Hernia retroperitonealis nicht möglich sei, so beweist die neuere Literatur jedoch, dass eine Wahrscheinlich-

---

[1]) MÁNSKI (Genf), Ueber Retroperitonealhernien, Münch. med. Wochenschrift XL. 23. 24. 1893.

[2]) BORDENAVE, Mémoires de l'Acad. royales des sciences 1871.

[3]) HESSELBACH, Lehre von den Eingeweidebrüchen, Würzburg 1829.

[4]) HAUFF, Jahrbücher der in- und ausländischen gesammten Medicin, herausgegeben von Schmidt.

[5]) BRYK, TREITZ, Hernia retroperit. p. 44.

[6]) BIAGINI, Carl Christian Schmidt's Jahrbücher der gesammten in- und ausländischen Med. 1848 58. p. 299.

[7]) PEACOCK, Sur la hernie mésocolique comme cause de l'étranglement intestinal, Transakt. of the Pathol. Soc. of London Vol. II 60. 61.

[8]) TREITZ, Hernia retroperitonealis u. s. w.

[9]) STAUDENMEYER, Duodenojejunalhernie mit Erscheinungen von Darmverengerung.

[10]) STRAZEWSKI, Méd. Russe, Journale hebdomadaire de méd. et hygiéne 1888 Bd. 43—44 p. 682.

[11]) ASCHOFF, Zur Lehre von der Darmeinklemmung in inneren Bauchfelltaschen, Berlin 1896.

[12]) RIESE, Ueber einen durch Laparotomie geheilten Fall von Hernia ileocoecalis incarcerata, Langenbeck's Archiv 1899.

keitsdiagnose wohl angängig ist und dass somit auch die Behandlung mehr Erfolg wie früher verspricht, zumal man sich vor der Ausführung einer Probelaparatomie nicht scheut.

Von den in Betracht kommenden 16 Operationen muss wohl die von EVE [1]) beschriebene in Abrechnung gebracht werden, da nur eine Colostomie gemacht und die Hernie erst bei der Section erkannt worden war. Unter den 15 übrigbleibenden Brüchen finden sich sechs duodenojejunale, die von RIDGE und HILTON [2]), QUÉNU [3]), CLARKE [4]), NEUMANN [5]), TUBBY [6]) und SONNENBURG [7]) beschrieben sind, und von denen die drei letzteren mit gutem Resultat operirt wurden. Ferner wurde eine retrocöcale Hernie von MÜLLER [8]) operirt, der Patient starb im Collaps. ASCHOFF beschreibt die schon oben erwähnten von KÖRTE ausgeführten vier Operationen, von denen drei in Heilung übergingen. Ein weiterer Fall, und zwar eine Hernia ileoappendicularis, wurde von NASSE [9]) operirt mit tödtlichem Ausgang im Collapszustand, während die bereits berichtete RIESE'sche Operation mit günstigem Resultat verlief. In neuester Zeit theilt MEYER [10]) fernerhin noch zwei operative Eingriffe an zwei, von BRÖSIKE als Herniae parajejunales bezeichneten, intraabdominalen Brüchen mit, von denen der eine mit tödtlichem, der andere mit günstigem Resultat gemacht wurde. Nach Abzug der EVE'schen Operation weist also die Literatur im Ganzen 15 operirte Fälle von Hernia intraabdominalis auf, von denen acht von dem günstigsten Resultat begleitet sind. Während JONNESCO im Jahre 1890 seine Abhandlung mit den Worten schloss, dass die drei ihm bekannten Fälle von operativer Behandlung ebenso tödtlich geendet hätten, wie die medicinisch behandelten, so können wir heute die Prognose des operativen Eingriffs als bedeutend

---

[1]) EVE, A case of strangulated hernia into the fossa intersigmoidea, Brit. med. Journal 13. Juli 1885.

[2]) RIDGE and HILTON, A case of strangulation of the jejunum etc., Read before the Hunterian Society Jannuary 18. 1854.

[3]) QUÉNU bei JONNESCO p. 253.

[4]) CLARKE, A case of retroperitoneal hernia, Tr. Path. Soc. London 1892/93 67/69.

[5]) NEUMANN, Ein Fall von operativ geheilter Hernia retroperit. etc., Deutsche Zeitschrift für Chirurgie Bd. 47 Heft 5 u. 6.

[6]) TUBBY, A case of retroperitoneal hernia, Brit. med. Journal 1898.

[7]) SONNENBURG, Ein durch Operation geheilter Fall von innerer Einklemmung (Hernia retroperitonealis Treitzii), v. Esmarch's Festschrift p. 127 1893.

[8]) MÜLLER, Hernia retroperitonealis, Pester med. chirurg. Presse, Pest 1881 XVII.

[9]) NASSE, Ein Fall von incarcerirter Hernia ileoappendicularis, Arch. f. klin. Chirurgie Bd. 51 Heft 4.

[10]) MEYER, Zwei Fälle von Darmeinklemmung in noch nicht beschriebenen Bauchfelltaschen, Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie Bd. 53 Heft 5 u. 6.

günstiger stellen, und umsomehr, je näher die Möglichkeit einer frühzeitigen exacten Diagnose gerückt ist.

Zum Schluss spreche ich Herrn Geheimrath MARCHAND meinen verbindlichsten Dank aus für die Ueberlassung des Materials und Herrn Dr. SAXER für die freundliche Beihülfe bei der Anfertigung der Arbeit.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel V und VI.

Fig. 1. Kleine Hernia duodenojejunalis in situ. *c* Coecum, *ca* Colon ascendens, *ct* Colon transversum, *cd* Colon descendens, *m* abgeschnittenes Mesenterium mit den Gefässstümpfen, *j* Jejunumschlingen, *vmi* Vena mesenterica inferior, *acs* Arteria colica sinistra.

Fig. 2. *vl* Vena lienalis. Sonst Buchstaben wie bei Fig. 1.

Fig. 3. Hernia im Recessus duodenojejunalis posterior (GRUBER-LANDZERT'sche Tasche). *c* Coecum, *ca* Colon ascendens, *ct* Colon transversum, *cd* Colon descendens, *Fldj* Flexura duodenojejunalis, *Fl* Flexura sigmoidea, *h* Hernia.

VI.

Beitrag zur Histopathologie des Typhusherzens.

Von

Dr. Salvatore Drago,
Settore aiuto.

Aus dem Institut für pathologische Anatomie an der K. Universität Catania,
Director Prof. A. PETRONE.

Seit die theoretischen Ansichten von LIEBERMEISTER und WUNDERLICH über die Genesis der functionellen Alterationen des Herzens bei den verschiedenartigsten Infectionsprocessen durch die Experimente von CHARRIN und BORDIER, welche viele Störungen des Kreislaufscentrums durch Injection von Filtraten virulenter Culturen von Mikroorganismen hervorbrachten, in Vergessenheit gerathen sind, hat die Klinik der pathologischen Anatomie einen neuen Gegenstand für ihre Studien geliefert, nämlich die Aufsuchung eines anatomischen Substrats, das ganz oder zum Theil alle die Erscheinungen erklären könnte, die man oft im Verlauf der Typhusinfection beobachtet. Auch die Behauptung HUCHARD's, die Herzstörungen bei dieser Infection könnten von einfachen Alterationen der Nervenfunction durch Einwirkung des Toxins auf den Vagus herrühren, vermochte nicht, weitere Untersuchungen aufzuhalten, denn CHAUFFARD hatte schon auf eine anatomische Grundlage hingedeutet, nämlich auf einen Process von echter Myocarditis. Ausserdem waren von diesem Autor, von LOUIS, ANDRAL und Anderen bei den Sectionen die makroskopischen Charactere des Typhusherzens gut beschrieben worden, wie z. B. die Schlaffheit seines Fleisches, die eigenthümliche Färbung, wie trockene Blätter, u. s. w.

Dem Altmeister der pathologischen Anatomie, VIRCHOW, kommt die Ehre zu, die ersten Studien über die Histologie des Typhusherzens gemacht zu haben. Wenn die von der Klinik aufgeworfene Frage Vielen durch die von VIRCHOW an's Licht gebrachten Alterationen nicht gelöst

zu sein schien, konnten doch die Resultate nicht ohne grosses Interesse sein und forderten zu neuen Untersuchungen auf.

Auch wenn man die geringe Bedeutung der von VIRCHOW im Verlauf seiner Beobachtungen angetroffenen Läsionen zugiebt, die in jedem Falle durch das Stadium der Krankheit erklärt werden, der der Kranke erliegt, so haben wir immer noch den organischen Widerstand der verschiedenen Apparate gegen die verderblichen Wirkungen der Mikrobien und ihrer Stoffwechselprodukte zu betrachten. In der That sah VIRCHOW nichts weiter, als eine parenchymatöse Entzündung mit Degenerationserscheinungen der Herzfaser.

Auf diesen ersten Befund folgten andere, eingehendere Untersuchungen. STEIN hatte Gelegenheit gehabt, 40 Fälle von Typhus zu studiren, und fand bei 15 derselben parenchymatöse und interstitielle Alterationen des Herzens. HOFFMANN fand in 150 Fällen das Herz 55 Mal normal, bei den anderen dagegen sah er mehr oder weniger weit fortgeschrittene degenerative Vorgänge an der Herzfaser (körnig-fettige und wachsartige Degeneration). Denselben Befund erhielt WAGNER bei der Untersuchung von 59 Fällen. RENAULT bezeichnete als frühzeitige Alteration des Myocards die sogenannte Myocarditis segmentaria, die auch HOBBS bei einem am 16. Tage des Typhus eingetretenen plötzlichen Todesfalle antraf.

HAYEM, ROMBERG (1), CHAUFFARD (2), VICOT (3) beobachteten parenchymatöse Degeneration der Herzfaser (hyaline, wachsartige, körnig-fettige) und bemerkten zugleich interstitielle Alterationen, die durch kleinzellige Infiltration des Bindegewebes um die Herzgefässe sowie durch Arteriitis der kleinsten Verzweigungen der Coronaria dargethan wurden.

Ganz kürzlich ist dasselbe Studium in Italien von GIACOMELLI (4) und BENVENUTI (5) wieder aufgenommen worden, welche, jeder für sich, die Alterationen der Herzgefässe bei verschiedenen Infectionsprocessen untersuchten. Der erstere schloss, dass bei Infectionskrankheiten bei Intoxicationen und experimentellen Vergiftungen constant Alterationen der Herzfaser, selten, dagegen des interstitiellen Bindegewebes und der Gefässe vorkommen, Alterationen, die sich im Bindegewebe durch mehr oder weniger diffuse lymphoide Infiltrationen und durch die Gegenwart eines albuminösen und fibrinösen Exsudats kennzeichnen, und in der Faser sich durch das Verschwinden der Streifung und durch Atrophie zu erkennen geben, wobei man auch hyaline und fettige Degeneration, Segmentirung und Nekrose der Faser antreffen kann.

BENVENUTI schloss, gestüzt auf einige Beobachtungen über den Zustand des Typhusmyocards, dass die interstitiellen Alterationen und die der kleinsten Gefässe über die der Muskelfaser vorwiegen, und stellte für die Infectionskrankheiten im Allgemeinen fest, dass die Alterationen der Herzgefässe in arteriitischen Processen von toxisch-infectiöser Natur bestehen.

So ist nachgewiesen, dass bei der Typhusinfection, mehr, als bei anderen infectiösen Processen, oder ebenso, wie bei diesen, organische Läsionen des Apparats der Herzgefässe nicht selten sind, und dadurch erklärt sich hinreichend der klinische Zustand des Herzens und der Gefässe im Verlaufe der Krankheit. Da dies übereinstimmend von allen Autoren bewiesen worden ist, die den Gegenstand studirt haben, schien es mir nicht ohne Interesse, zu dem wichtigen Kapitel über die pathologische Anatomie des Herzens bei der Typhusinfection meinen bescheidenen Beitrag zu liefern, auch weil ich glaubte, dass aus der Gesammtheit der zahlreichen Beobachtungen der Kliniker Schlüsse auf die Entstehungsart der hier besprochenen Complicationen gezogen werden könnten.

Hier folgt die Krankheitsgeschichte zweier Fälle von Typhus mit den betreffenden nekroskopischen Befunden nach Auszügen aus dem Protokolle der im Militärhospital zu Neapel ausgeführten Sectionen. Beide sind mir als Studienmaterial freundlich von dem Kollegen Dr. A. Motta-Coco geliefert worden, der im Jahre 1897 in diesem Hospital im Dienst stand und aus anderen Gründen Gelegenheit hatte, eingehende Studien über die Typhusepidemie zu machen, die sich in dieser Garnison entwickelt hatte. Ich sage ihm dafür meinen besten Dank.

Beobachtung I.

N. N., 24 Jahre alt, Soldat, ohne erbliche Belastung. Der Kranke hat niemals an einer bemerkenswerthen Krankheit gelitten, bis auf die der Kindheit eigenen Exantheme. Er ist ein einziges Mal mit weichem Schanker angesteckt worden und hat oft an Malariafieber gelitten, das durch Chinin geheilt wurde.

Die gegenwärtige Krankheit hat 14 Tage vor seinem Eintritt in das Hospital begonnen. Während dieser Zeit hatte der Arzt des Militärspitals, in dem der Kranke sich befand, bei ihm Kopfschmerz, allgemeines Uebelbefinden, Schmerzen im linken Hypochondrium, gastro-intestinale Störungen beobachtet, und als objective Erscheinungen einen mässigen Milztumor, Meteorismus und Temperaturerhöhung festgestellt, die jeden Tag einen höheren Grad erreichte.

Da dieser Zustand fortdauerte, wurde er in's Hospital geschickt, wo die klinische Untersuchung folgendes Resultat ergab:

Mann von kräftiger Constitution, regelmässiger Entwicklung des Skelets, mässig genährt. Blässe der Schleimhäute. Roseola am ganzen Körper. Orangegelbe Farbe des Thenar und Hypothenar beider Hände. Unbedeutender Decubitus. Temperatur 39°. Er klagt über Schmerzen im Kopf und Abdomen. Das Sensorium erscheint stumpf, und in den Abendstunden hat er Anfälle von Delirium.

Objective Untersuchung. Am Respirationsapparat bemerkt man Anzeichen eines leichten, diffusen Bronchialkatarrhs. Am Cirkulationsapparate ist der Spitzenstoss kaum sichtbar und bei der Palpation fühlt man ihn im fünften Intercostalraume. Er ist arythmisch, diffus und ziemlich schwach.

Die Percussion ergiebt nichts. Bei der Auscultation erscheinen die Töne an allen Punkten sehr abgeschwächt, besonders an der Spitze sind sie dunkel und wechseln unregelmässig mit schwachem Blasen ab. Der Puls ist klein, frequent, arhythmisch. Im Bereich des Verdauungsapparates ist die Zunge mit einer dicken, russigen Schicht bedeckt; es besteht Anorexie, Brechneigung und Erbrechen; sehr lebhafter Durst. Diarrhöe, der Stuhlgang ist mit einer mässigen Menge Blutes gemischt. Das Abdomen ist meteoristisch und schmerzhaft, und in der Ileocöcal-Gegend bemerkt man bei der Palpation deutliches Gurren. Die Milz ist bedeutend vergrössert und bei Druck sehr schmerzhaft. Die Leber befindet sich im Normalzustande.

Die Temperatur hat in den aufeinanderfolgenden Tagen zugenommen, in den Abendstunden erreicht sie ein Maximum von 40 °, am Morgen 38,9 °.

Der Allgemeinzustand des Kranken wurde immer schwerer, es erschienen Oedeme, sehr bedeutende Herzschwäche, Dyspnöe, Blasenlähmung, reichliche Enterorrhagieen, Delirien, Coma, und der Kranke starb am 28. Tage seines Aufenthalts im Hospitale.

Klinische Diagnose. Typhus, complicirt mit Bronchitis und Blasenlähmung.

Nekroskopischer Befund. Die Section wird 36 Stunden nach dem Tode gemacht. Leiche eines 24jährigen Mannes, mit regelmässiger, gewöhnlicher Skeletentwicklung. Leichenstarre fehlt. Vorgeschrittene Fäulniss. Auf der Haut des ganzen Körpers zeigen sich kleine Flecken von rothbrauner Farbe, von der Grösse einer Linse oder wenig grösser, von fast kreisrunder Gestalt, wenig erhaben.

Schädel. Nichts Bemerkenswerthes an den Knochen und den allgemeinen Bedeckungen. Dura mater normal. Pia mater stärker injicirt als normal und saftig. Hirnmasse ein wenig ödematös.

Thorax und Abdomen. Nach Oeffnung des Abdomens behalten die darin enthaltenen Eingeweide ihre normale Lage. Leichte Injection des Peritoneums, mässige Menge von freier, serös-blutiger Flüssigkeit in der Bauchhöhle.

Nach Oeffnung des Thorax fallen die Lungen wegen alter, beiderseitiger, pleuritischer Verwachsungen weniger zusammen, als normal. Beim Durchschneiden und bei Druck lassen sie eine bedeutende Menge rothbraunen, feinschaumigen Serums, mit einer mässigen Menge eiterigen Exsudats ausfliessen. Bei Durchschneidung der grossen Bronchien erscheint die Schleimhaut geschwollen, hyperämisch und mit eiterigem Exsudat bedeckt.

Das Herz zeigt schlaffes Fleisch und ist von trübem Aussehen an der Oberfläche und von dunkelrother Farbe. Die Wände der Ventrikel erscheinen bedeutend verdünnt. Die Klappensysteme und die grossen Gefässe sind normal.

Leber normal.

Die Milz ist bedeutend vergrössert, etwas hart, die Kapsel opak und stark verdickt. Auf dem Durchschnitt bemerkt man starke fibröse Hyperplasie und auffallende Hyperämie.

Der Dünndarm zeigt deutliche Röthung der Schleimhaut, und in dem untersten Theile des Ileums bemerkt man starke Hyperplasie der solitären Follikel und der PEYER'schen Drüsen, sowie zahlreiche oberflächliche Geschwüre.

Nieren normal. Blase ausgedehnt, mit Urin gefüllt.

Anatomische Diagnose: Ileo-Typhus. Splenitis und Perisplenitis. Diffuser Bronchialkatarrh.

Beobachtung II.

B. D., 25 Jahre alt, Soldat. Er erinnert sich nur, dass sein Vater an Pneumonie gestorben ist; Mutter, Brüder und Schwestern sind am Leben und gesund. Er hat an Blenorrhagie und an Malariafieber gelitten, das er sich in der Gegend von Rom zugezogen hat. Er hat einige Anfälle von Influenza und gastro-intestinale Störungen durchgemacht.

Die gegenwärtige Krankheit begann mit Schüttelfrost, Fieber, starkem Kopfschmerz, Verstopfung, Schmerzen im linken Hypochondrium, Anorexie und Erbrechen. Nach seiner Aufnahme im Corps-Krankenhause fand man bei ihm Milztumor, meteoristischen Leib, Schmerzhaftigkeit der Ileo-Cöcalgrube, wo man deutliches Gurren wahrnahm. Das Fieber war continuirlich und erreichte in den folgenden Tagen immer grössere Höhe. Nach acht Tagen wurde er in's Hospital gebracht, und hier gab die objective Untersuchung folgende Resultate.

Mann von kräftiger Constitution und normaler, regelmässiger Skeletentwicklung; Muskelmassen gut entwickelt; Haut und Schleimhäute blass; diffuse Roseola am ganzen Körper; Gegenwart des palmoplantaren Zeichens; vorwiegend Rückenlage; Temperatur 39,5 ^{0}.

Respirationsapparat — normal.

Circulationsapparat. — Herzstoss schwach und diffus, wenig sichtbar bei der Inspection und fühlbar im fünften Intercostalraume, arhythmisch. Die Percussion zeigte nichts Abnormes. Bei der Auscultation hört man die Töne dumpf, nicht scharf und sehr schwach; Puls klein, frequent, unregelmässig.

Verdauungsapparat. Zunge mit einer dichten, russigen Schicht bedeckt; Rand des Zahnfleisches rissig und blutig. Bauch meteoristisch, bei Druck sehr schmerzhaft, besonders in der Fossa ileo-coecalis, wo sich ein gurrendes Geräusch findet.

Milz vergrössert.

Der Kranke hat Anorexie, Erbrechen, Hallucinationen, starken Durst, flüssigen und blutigen Stuhlgang.

Während der 25 Tage seines Aufenthalts im Hospital wird das Fieber immer stärker, mit leichter Remission am Morgen. Die Zustände des Herzens werden schwerer; das Sensorium wird stumpf und der Kranke stirbt in schwerem Collaps.

Klinische Diagnose: Ileo-Typhus.

Nekroskopischer Befund. Die Section findet 30 Stunden nach dem Tode statt. Leiche eines jungen, 25 Jahre alten Mannes. Entwicklung des Skelets regelmässig und gewöhnlich. Mässige Ernährung. Leichenstarre der Glieder. Fäulniss am Abdomen stark vorgeschritten. Bei der Besichtigung zeigen sich auf der ganzen Hautfläche kleine rothbraune Flecken von verschiedener Grösse von einem Nadelkopfe bis zu einer Linse.

Nach Oeffnung der Schädelhöhle findet man nichts an den Weichtheilen, an der Schädeldecke und an der Dura mater. Sinus longitudinalis major voll von geronnenem Blute. Pia mater sehr blutreich. Die Hirnmasse zeigt nichts Bemerkenswerthes, bis auf eine grössere Zahl hyperämischer Punkte an der Oberfläche des Schnitts.

Nach Oeffnung des Abdomens fällt sogleich bedeutende Hyperämie des visceralen Peritoneums auf, welche stärker ist, als die des parietalen. Eine sehr geringe Menge seröser, ein wenig blutiger Flüssigkeit findet sich in der Bauchhöhle.

Bei Oeffnung des Thorax collabiren die Lungen; nach ihrer Durchschneidung fliesst bei Druck eine bedeutende Menge von Blut und feinschaumigem Serum aus.

Das Herz zeigt sich verkleinert, sein Fleisch ist schlaff und von ziegelrother Farbe; die Wände sind weniger dick, als im Normalzustande, während alle Klappenapparate sich in physiologischem Zustande befinden.

Leber ein wenig vergrössert, Milz vergrössert, ein wenig hart, mit verdickter Kapsel. Beim Durchschnitt zeigt sich starke Congestion. Von den Eingeweiden zeigt das Ileum bedeutende Hyperplasie der solitären Follikel und der PEYER'schen Drüsen, die von medullärem Aussehen und mit Geschwüren durchsetzt sind.

Nieren normal.

Anatomische Diagnose: Ileo-Typhus.

Stücke des Herzens wurden vorzugsweise in Sublimat und Formalin zu 2% gehärtet und fixirt; dann wurden sie mit Scharlach-Hämatoxylin, Thionin, BIONDI-HEIDENHAIN'scher Flüssigkeit, Bor-Carmin, Hämatoxylin u. s. w. gefärbt. Die Schnitte wurden mit dem Mikrotom gemacht und immer in Balsam eingeschlossen.

Alterationen des Gefässsystems.

Wie berichtet wurde, trat bei der einfachen Inspection des Herzens eine stärkere Injection seines Fleisches hervor, daher der Muskel dunkel roth gefärbt erschien.

Bei mikroskopischer Beobachtung bemerkt man bedeutende Anfüllung aller Blutgefässe, sowohl der Arterien, als der Venen und Capillaren. Die Gefässe sind ausgedehnt durch starke Anhäufung von Blutkörperchen, daher erscheinen sie in Längsschnitten bedeutend erweitert und zeigen längs ihres Verlaufs Zerreissungen, die offenbar den Stellen der Gefässwand entsprechen, die dem Blutdruck nicht haben widerstehen können. Daher treten auch die feinsten Capillarschlingen hervor, die jede Faser umgeben und sich im interstitiellen Bindegewebe verlieren, während man sie im Normalzustande nicht oder nur undeutlich begrenzt sieht.

Ausser diesen circulatorischen Störungen findet man andere von grösserer Wichtigkeit. Häufig trifft man ausgedehnte, hämorrhagische Herde an, und die Elemente des Blutes liegen zwischen den Muskelfasern und zwischen den Fibrillen des interstitiellen Bindegewebes, so dass weite Zonen mit rothen Blutkörperchen durchsetzten Gewebes entstehen. Die hämorrhagischen Herde sind so ausgedehnt, dass es oft nicht leicht ist, das Gefäss nachzuweisen, aus dem die Blutkörperchen stammen, obgleich man in einigen Fällen, wenn man den Lauf des Extravasats verfolgt, seinen Ursprung auffinden kann.

Ich habe niemals Prädilectionsstellen der Hämorrhagieen aufgefunden, auch nicht bemerkt, dass die Arterien mehr als die Venen und Capillaren in Verbindung mit den Extravasaten stehen, oder umgekehrt. Anhäufungen von rothen Blutkörperchen findet man zwischen den Muskelfasern und in den Maschen des interstitiellen Gewebes, sowie in den Papillarmuskeln und in den Columnae carneae.

Bei verschiedenen Beobachtungen habe ich in der Nähe der Blutgefässe, oder in den Zwischenräumen der Gruppen von Muskelfasern eine bedeutende Anhäufung einer Substanz gefunden, die sich stark mit Scharlach-Hämatoxylin färbt, und ein netzförmiges Aussehen zeigt, als bestände sie aus feinen Körnchen, mit feinen, regelmässigen Maschen, die bisweilen einige rothe oder weisse Blutkörperchen enthalten.

Ueber die Natur dieser Substanz habe ich keine speciellen Untersuchungen angestellt und kann daher nicht sagen, welche Reaction sie geben würde, wenn man sie mit dem oder jenem Reagens behandelte. Da ich sie nur nach dem Aussehen beurtheilen kann, stelle ich die Hypothese auf, dass sie eine fibrinöse Gerinnungsmasse darstellt, wie man sie nicht selten in entzündeten Geweben antrifft.

Alterationen des Bindegewebes.

Die Läsionen dieses Gewebes sind weder wichtig, noch constant; ja oft durchsucht man viele Präparate, ohne irgend eine Alteration finden zu können. Alles, was ich beobachtet habe, lässt sich so zusammenfassen: das Bindegewebe ist bisweilen mit lymphoiden Elementen infiltrirt. Die Bindegewebskörperchen sind grösser, ihr feinerer Bau erscheint schärfer, sie nehmen die Farbstoffe leicht an. Aber niemals kann man an ihnen einen Vorgang von Neubildung oder Regeneration wahrnehmen, der sich zeigen müsste, wenn Figuren von Kernvermehrung auch nur in geringer Zahl aufträten. Selten beobachtet man eine geringe Zunahme des Bindegewebes, und auch in diesen Fällen dringt es nicht stärker zwischen die einzelnen Primitivbündel ein, als im physiologischen Zustande, nur erscheint es dicker, als im Normalzustande, da, wo es die verschiedenen Muskelbündel voneinander abgrenzt.

Alterationen der Muskelfasern.

Bei der Untersuchung des Muskelsystems, bei Beobachtung von Quer- und besonders Längsschnitten, findet man nicht selten mikroskopische Gesichtsfelder, in denen man ein auffallendes Verschwinden der Muskelfasern bemerkt, während das umliegende Bindegewebe weder quantitativ noch qualitativ verändert ist. Dies ist die Wahrnehmung, die man gewöhnlich macht, aber die Modalität und die Abstufungen dieser Erscheinung wechseln je nach den Stellen eines Präparats und je

nach den verschiedenen Präparaten. Bisweilen tritt die Erscheinung im höchsten Grade auf, und dann giebt es Zonen, in denen die Muskelfasern ganz verschwunden sind. In diesen Fällen sind noch die Lücken übrig, wo die Fasern gelegen hatten, und man kann an solchen Stellen höchstens noch einen Muskelkern finden, oder einen kleinen Fetzen von einer Faser, die man nur als solche erkennen kann, wenn sie noch mit einiger Deutlichkeit die Querstreifung zeigt. An anderen Stellen geht die Faser der Zerstörung entgegen, sie ist geschrumpft, hat die Schärfe ihrer Streifung verloren, nimmt die Farbstoffe wenig oder schlecht an, die Sarkoelemente sind verunstaltet. Die Kerne betheiligen sich in allen Fällen an dem Zerfall, denn auch sie folgen den Rückbildungsprocessen der Faser, zu der sie gehören: sie verkleinern sich, färben sich nicht, sehen aus, wie aus homogener Masse bestehend, ohne dass man irgendwie ihren filären Bau nachweisen könnte. Wenn kleine Reste von Fasern übrig geblieben sind, fehlen häufig die Kerne, deren frühere Anwesenheit durch Flecken von körniger Substanz bezeugt wird.

Obgleich alles hier Angeführte ohne Zweifel einen Complex von regressiven Erscheinungen darstellt, ist es doch unmöglich, anzunehmen, dass dies durch einen Degenerationsprocess des Muskelgewebes zu Stande kommt. Wenn ich die Untersuchung an einer beträchtlichen Zahl von Präparaten wiederholte und mich dabei der hauptsächlichsten Mittel bediente, die die Technik angiebt, um die wichtigsten Degenerationserscheinungen sichtbar zu machen, habe ich doch niemals eine Stelle finden können, wo diese noch in ihrem Anfang erschienen wären. Da ich daher nicht an einen Vacuolisirungsprocess denken konnte, weil ich niemals Vacuolen gesehen habe, und ebensowenig an einen Degenerationsprocess aus dem soeben angeführten Grunde, wie ist dann der oben beschriebene Befund zu erklären? Mir ist die Ueberzeugung übrig geblieben, dass das Verschwinden des Muskelgewebes von einem Process einfacher Atrophie herrührt, durch welchen die Faser zuerst weniger deutlich erscheint, sich deformirt, sich reducirt und zuletzt verschwindet. Die Kerne verlieren sich auf dieselbe Weise. Es ist jedoch zu bemerken, dass keine genaue Beziehung zwischen der Zerstörung der Fasern und der der Kerne besteht, denn ich habe ohne Unterschied gefunden, dass die Fasern erhalten waren und jede Spur der Kerne verschwunden war, und umgekehrt.

Diese Alterationen des Myocards sind von gewissem Interesse, weil sie, wie ich glaube, den Mechanismus der Herzruptur erklären, die bei Typhus und allen anderen Infectionskrankheiten vorkommen kann. Die Herzruptur hängt von vielen Krankheitszuständen ab, wie von Abscessen, ulceröser Endocarditis, Degenerationsprocessen, Neubildungen, Blutungen,

Arteriosklerose u. s. w., aber man darf nicht vergessen, dass die einfache Atrophie einen sehr bedeutenden Coefficienten bei der Pathogenese dieses Zufalls darstellen kann. So findet die Klinik nicht einen, sondern vielfache Gründe, um die Genesis der Zustände des Herzens bei Typhusinfection zu erklären; neben den Degenerationen, den Hämorrhagieen, den Abscessen, die bei Typhus einen krankhaften Zustand des Herzens hervorrufen können, muss man noch die einfache Atrophie der Muskelfaser aufzählen, die in ihren fortgeschrittenen Phasen, bei starker örtlicher Ausbildung, ohne Mitwirkung eines anderen Processes den Tod durch Herzruptur verursachen könnte.

Literaturverzeichniss.

1) Romberg, Ueber die Erkrankung des Herzens bei Typhus etc., Deutsches Archiv f. klin. Medic. Bd. 48 H. 3—4 1890.
2) Chauffard, Della miocardite tifica, Semaine méd. 48 1891.
3) Picot, Sulla miocardite tifosa, Sem. méd. 8 1894.
4) Giacomelli, Suppl. al Policlin. 3. März 1900 Nr. 18.
5) Benvenuti, La Clinica med. ital. Nr. 1 1900.

VII.

Ueber das angebliche Vorhandensein eines Reticulums in der quergestreiften Muskelfaser.

Von

Dr. Motta-Coco,
Settore assistente.

Aus dem Institut für pathologische Anatomie an der K. Universität Catania,
Director Prof. A. PETRONE.

Bei der Fortsetzung der Studien über die quergestreifte Muskelfaser habe ich dieses Mal die Untersuchung ihres Baus unternommen, welcher, vielleicht auch wegen seiner Complicirtheit, zum Gegenstand sich widersprechender Ansichten geworden ist.

Die wichtigsten Urtheile über den Bau der Muskelfaser sind an die Namen von BOWMANN [1]), KÖLLIKER [2]), KRAUSE [3]), HENSEN [4]) gebunden. Nach dem ersteren besteht die Faser aus übereinander liegenden Scheiben von wechselnder Dicke, je nachdem die Sarkoelemente grössere oder geringere Höhe haben. Nach KÖLLIKER besteht sie aus parallel nebeneinander liegenden Fibrillen, gebildet durch zwei abwechselnd liegende Substanzen, die einfach und die doppelt brechende. KRAUSE hält die Linien von AMICI für feine, häutige, von dem Sarkolemm ausgehende Scheidewände und nimmt an, die Sarkoelemente seien von allen Seiten sowohl durch die genannten Scheidewände, als durch andere seitliche Membranen eingeschlossen, die das Ganze der Muskelscheiben bildeten. HENSEN, überzeugt, dass der weniger lichtbrechende Streifen der von ihm entdeckten anisotropen Substanz die Bedeutung einer Zwischenmembran haben müsse, vergleicht

---

1) BOWMANN, Philos. Transact. 1840—41.

2) KÖLLIKER, Tratt. d'istologia umana, Napoli 1866.

3) KRAUSE, Gött. Nachr. 1863—68. Zeitschr. f. rat. Med. XV, XVIII, XX, XXI, XXIII, XXXIII, XXXIV. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1870. Zeitschr. f. Biol. V, VI, VII.

4) HENSEN, Arbeiten aus dem Kieler physiol. Institut 1869.

den Inhalt der Muskelfaser mit einer VOLTA'schen Säule, wobei die Tuchscheiben durch die Streifen von isotroper Substanz und die metallischen Paare durch die beiden Hälften der anisotropen dargestellt würden.

Die Ansicht KÖLLIKER's wurde von WAGNER [1]) etwas abgeändert. ENGELMANN [2]), RANVIER [3]), VIALLANES [4]), die an den Muskeln von Insectenflügeln wahrgenommen hatten, dass die Fibrillen, aus denen sie bestehen. keine anatomischen Einheiten sind, nahmen an, dass die Fibrillen selbst nichts weiter seien, als Bündel von kleinen Elementen, und nannten sie Muskelfilamente. Dieselbe Thatsache wurde in der Folge bestätigt von HUXLEY, MINGAZZINI, HARWELL (diese drei angeführt in MINGAZZINI's Arbeit, s. oben), ja diese Autoren bewiesen, dass die Eigenschaft der Fibrillen, sich in Filamente zu spalten, nicht den Muskeln der Insectenflügel eigenthümlich ist, sondern allen Muskeln des Körpers zukommt.

Dieser Art waren unsere Kenntnisse über den Bau des Inhalts der Muskelfaser, als eine neue Idee auftauchte. SCHÄFER [5]) beobachtete in den Beinmuskeln von Dystiscus kurze, untereinander parallele, an den Enden verdickte Filamente, nannte sie muscle-rods und betrachtete sie als Längsfilamente des Reticulums der Faser.

Fast zu gleicher Zeit nahm GERLACH [6]) an, das Innere der gestreiften Muskelfaser werde von einem nervösen Netze durchzogen und sprach die Meinung aus, dieses Netz hänge unmittelbar von dem Achsencylinder ab.

THIN [7]) bestätigte das Vorhandensein eines Netzes und beschrieb seine Querfilamente, die die Maschen des Netzes vervollständigen sollten. So erklärte er sich durch die Gegenwart dieser Filamente die Querstreifung der Faser, und da er meinte, diese bestehe aus Fibrillen, glaubte er, die Fibrillen seien homogen in ihrem ganzen Verlauf. Was dann die Natur und die Entstehung des Muskelnetzes betrifft, liess es THIN von Verlängerungen der Muskelzellen abhängen, während es BIEDERMANN [8]) in unmittelbare Verbindung mit dem interfibrillären Protoplasma brachte. ENGELMANN [9]) machte eingehende Untersuchungen über den Bau des gestreiften Inhalts der Insecten- und Wirbelthiermuskeln, und es muss kurz darüber berichtet werden, denn auf diese Untersuchungen stützt sich ein grosser Theil der späteren Beobachtungen.

Der Autor beschreibt als anliegend an dem HENSEN'schen Streifen zwei andere dunklere Streifen; diese drei Linien sollen zusammen die constanteste

---

[1]) [2]) [3]) [4]) Angeführt von MINGAZZINI in seiner Arbeit: Sul preteso reticolo della fibra muscolare striata, Boll. della Soc. di Natur. in Napoli Serie 1 Vol. II 1888.

[5]) SCHÄFER, Minute structure of the leg-muscles of the water beetle, Philos. Transact. Vol. LXIII.

[6]) GERLACH, Sitzber. der phys. med. Soc. zu Erlangen Heft V. Arch. f. mikr. Anat. Bd. XIII.

[7]) THIN, On the structure of muscular fibre, Quart. Journ. of Micr. Soc. Vol. XVI N. S. 1876.

[8]) BIEDERMANN, Sitz. d. math.-natur. Kl. d. K. Acad. zu Wien Bd. LXXIV 3. Abth. 1876.

[9]) ENGELMANN, Untersuch. über den Zusammenhang von Nerven- und Muskelfasern, Leipzig 1863. Jenaische Zeitschr. f. Med. u. Naturw. I. Pflüger's Archiv VII, XI, XVIII, XXIII, XXV, XXVI. Int. med. Congr. Kopenhagen 1884.

Schicht der Faser darstellen. ROLLET [1]) bezeichnete sie conventionell mit dem Buchstaben Q und RANVIER [2]) nannte sie disques épais. Auf jeder Seite der Schicht Q liegen zwei Streifen, J, hell, schwach lichtbrechend, den bandes claires von RANVIER entsprechend. Auf diese folgen die disques accessoires von ENGELMANN und RANVIER, nämlich zwei Schichten N, symmetrisch angeordnet, dunkel und stark lichtbrechend. Nach N folgt der Streifen E, hell, wenig lichtbrechend und identisch nach ihren Eigenschaften mit den oben genannten bandes claires; zuletzt liegt die Linie Z, sehr dunkel, stark lichtbrechend, analog der Querlinie von AMICI-KRAUSE, entsprechend den disques minces von RANVIER. Von Z an wiederholen sich die Streifen in umgekehrtem Sinne bis zu Q, während sie von Q nach Z aufeinander folgen, wie beschrieben wurde, und so fort.

Derselbe Autor giebt an, dass nicht alle Muskeln desselben Thieres die Streifung in der angegebenen Ordnung zeigen, denn er hatte oft Gelegenheit, die unregelmässige Aufeinanderfolge der Streifen oder das Fehlen einiger von ihnen zu beobachten. Gegen den Einwand, das System der Streifen sei ein Product optischer Täuschungen, wurde von ENGELMANN und den Anderen, die die Realität der Streifungen vertheidigten, der mikroskopische Befund der Zerlegung der Faser in Scheiben durch passende Reagentien angeführt. So wurde bei vielen Käfern nach 24 stündiger Einwirkung von Alkohol beobachtet, dass die Faser in Scheiben zerfiel und in jeder von diesen bemerkte man alle oder die meisten Streifen, wie in dem unversehrten Muskelbündel. Wenn man dann Ameisen- oder Essigsäure in einprocentiger Lösung auf die Scheiben einwirken lässt, zeigen sich sogleich verschiedene Reactionen, einigen der erwähnten Schichten entsprechend.

Man wollte mit starken Vergrösserungen den Bau jeder Schicht genau studiren und kam zu dem Schlusse, dass einige aus vielen hintereinander liegenden Stäbchen gebildet sind, andere aus Körnchen, noch andere aus zarten Filamenten, während man bei allen bemerkte, dass die sie darstellenden Elemente voneinander durch eine mehr oder weniger grosse Menge von Sarkoplasma getrennt werden. Bei den Wirbelthieren enthält die gestreifte Muskelfaser nach der Angabe ROLLET's ebensoviel Streifen, als bei den Insecten. ENGELMANN behauptet, er habe bei den Wirbelthieren dasselbe Streifensystem gesehen, wie bei den Insecten, aber die Meisten haben nur die Linien Q, J, Z auffinden können.

Wenn man den Bau des Inhalts der gestreiften Muskelfaser annimmt, wie er von ROLLET und ENGELMANN beschrieben worden ist, erklären sich die Felder COHNHEIM'S als die Querschnitte der Substanz der in Feldern von verschiedener Grösse angeordneten Streifen, und das zwischen den angeführten Areolen liegende helle Netz bezieht sich auf das Sarkoplasma, das den Durchschnitt der Substanz der Muskelcylinder von allen Seiten umgiebt.

Aus dem bisher Gesagten folgt nicht, dass die Muskelfaser ein wirkliches, echtes Reticulum enthält; vielmehr hat man versucht, den Anschein eines Netzes mit unregelmässigen Maschen, den man in Querschnitten angetroffen hat, als die besondere Anordnung aufzufassen, die das Sarkoplasma um die COHNHEIM'schen Felder annimmt. So und nicht anders ist es entschieden worden, dass die Muskeln kein wirkliches Netz besitzen, und man

---

[1]) ROLLET, Dig. di Med. e Chir. Vol. VIII p. 984 sequ.

[2]) RANVIER, Arch. de phys. norm. e path. Serie II 1874. Leçons d'Anat. gener. sur le syst. musc. Paris 1880.

hat behauptet, dass Alles, was das Bild eines Netzes darstellt, eine Folge der bei den Untersuchungen angewendeten Methode sei, denn ein Netz von Filamenten gebe es in der That nicht.

Nachdem schon HEITZMANN [1]) eine Andeutung von einem Reticulum in der Faser gesehen hatte, schloss RETZIUS [2]) infolge vieler eigenen Untersuchungen mit Entschiedenheit auf die wirkliche Existenz eines Reticulums in der lebenden Muskelfaser. Dieser Autor versichert unter Hinweis auf die ENGELMANN'schen Forschungen, in der Muskelfaser sei ein Netz enthalten. Durch Einwirkung einer Säure wie der Ameisensäure in einprocentiger Lösung, die auf vorher mit Alkohol behandelte Muskeln einwirke, schwöllen einige von den Schichten der Faser an, andere würden so alterirt, dass diese Schichten im Ganzen als ebensoviele Linien erscheinen, die Einschnürungen und Knoten zeigen, während das Sarkoplasma, das ebenfalls den Veränderungen der Streifen folgt, sich an vielen Stellen verdickt, an anderen verdünnt. So glaubte er, die dadurch entstehenden Figuren seien die Reihe der in der Faser präexistirenden Längsfilamente. Gestützt auf andere, an mit Goldchlorid und dann mit Ameisensäure behandelten Muskelquerschnitten gemachte Beobachtungen, nimmt RETZIUS auch die Existenz eines Quernetzes an, das auf Kosten vieler Trabekeln gebildet werde, die sich mit Goldchlorid roth färben, und eine verschiedene Zahl von Maschen umgrenzen, die eine ungefärbte Substanz enthalten. Er schloss, die Fäden des Längsnetzes würden durch viele feine Membranen in der Quere der Fasern verbunden, und man sehe die feinen Membranen in den Querschnitten als Filamente, welche die Querreihe der Knoten verbinden.

ROLLET theilte die Ansicht von RETZIUS nicht und deutete die Bilder, die man durch jene Behandlung erhalten kann, als abhängig von der Anordnung des Sarkoplasmas und von den Knoten der Längsschnitte, die in den Querschnitten als Trabekeln erscheinen.

BREMER [3]) bestätigte die Angaben von RETZIUS, aber von ihm abweichend nennt er Netz erster Ordnung das, welches man für zweiter Ordnung gehalten hatte, und umgekehrt. Er beschreibt nämlich ein den HENSEN'schen Streifen entsprechendes Netz, sowie ein anderes sehr feines, an der Stelle der Linie von AMICI-KRAUSE liegendes, und nimmt an, die beiden Netze ständen miteinander in Verbindung nicht durch Membranen, sondern durch feine Filamente, die in Allem denen des Quernetzes ähnlich seien.

MELLAND [4]) erkannte zwei Substanzen im Innern der Faser, einerseits ein aus Quer- und Längsmaschen bestehendes Netz, andrerseits eine in den Maschen dieses Netzes enthaltene flüssige Substanz.

LEYDIG [5]) nahm ein Muskelnetz an, aber abweichend von allen anderen Autoren sprach er die Meinung aus, das Netz sei nicht solid, sondern be-

---

[1]) HEITZMANN, citirt von ROMITI in seinem: Trattato di anatomia dell' uomo, Parte I u. II Vol. I p. 179, Milano, Vallardi.

[2]) RETZIUS, Biol. Unters. 1881.

[3]) BREMER, Ueber die Muskelspindeln, nebst Bemerk. über Structur, Neubild. und Innervat. der quergestr. Muskelfaser, Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. XXII.

[4]) MELLAND, A simplified view of the histology of the striped muscle fibre, Quart. Journ. of micr. sc. Vol. XXV 1885.

[5]) LEYDIG, Zelle und Gewebe, Bonn 1885.

stehe aus flüssiger Substanz, er glaubte also, es sei ein solider Theil vorhanden, und dieser enthalte mit flüssiger Materie erfüllte Räume.

HARWELL [1]) meint, die Faser enthalte ein Reticulum, sodass er es als zwischen den Elementarfibrillen liegend beschreibt.

GEHUCHTEN [2]) leugnet nicht ganz das Vorhandensein der Primitivfibrillen in der lebenden Muskelfaser, bestätigt sie vielmehr für die Muskeln der Insectenflügel, während er sie dann bei den Körpermuskeln der Arthropoden nicht annimmt. Aus seinen am Muskelgewebe der letzteren angestellten Untersuchungen schloss er, dass die Muskelfaser zwei Quernetze besitzt, die miteinander durch Filamente verbunden sind.

Nach GEHUCHTEN soll die körnige Zwischensubstanz zwischen den Fibrillen nicht vorhanden sein; diese, wo sie existiren, beständen aus dunklen und hellen Theilen; die dunklen Streifen beständen aus Stäbchen, die parallel der Länge der Faser lägen und untereinander durch dünne Filamente verbunden würden. Im Centrum jeder Reihe von Stäbchen befände sich eine geringe Verdickung, aus welcher sich rechts und links ein Fortsatz ablöse, der sich mit einer anderen, in der anstossenden Reihe der Stäbchen liegenden Granulation vereinige.

Das Ganze der Stäbchen würde die dunkle Linie bilden, die Filamente, die sie der Länge nach verbinden, die helle Linie, die Verdickungen mit den zugehörigen Fortsätzen im Centrum jeder Reihe von Stäbchen die Linie von AMICI. Ueber der Ebene der Linie von AMICI befinde sich ein Netz, dessen Knoten den Verdickungen entsprächen. So würde das Netz aus vielen viereckigen Maschen bestehen, die mit ihrer grösseren Achse der Muskelfaser parallel angeordnet wären, die Längszweige der Maschen würden durch die Muskelstäbchen und die sie verbindenden Filamente gebildet, die Querzweige der Fortsätze stammten von den Verdickungen, ebenso auch die Knoten.

VILLIET [3]) untersuchte die Muskeln des Menschen und kam zu dem Schlusse, dass die Muskelfaser ein zwischen den Fibrillen liegendes Netz besitzt.

SCHÄFFER [4]) nimmt die Ansicht von GEHUCHTEN nicht an und behauptet, das Muskelnetz werde von der interstitiellen körnigen Substanz gebildet, er meint also, dass das Sarkoplasma sich in Maschen anordnet, in denen die primitiven Cylinder eingeschlossen sind.

MARSHALL [5]) untersuchte nach derselben Methode wie MELLAND und fand, dass die Muskelfaser bei allen zum Typus der Metazoen gehörenden Thieren fibrilläre Structur hat.

CARNOY [6]) untersuchte und bestätigte die Existenz des Reticulums in der

---

[1]) HARWELL, On the structure of the so called glandular ventricle of Sylliv, Quart. Journ. of mikr. sc. Vol. XXVI 1886.

[2]) GEHUCHTEN, Etude sur la structure intime de la cellule musculaire striée, La cellule T. II 1886.

[3]) Note sur l'aspect des champs de COHNHEIM dans les fibres musculaires striées, Bull. soc. zool. de France XII. 1887.

[4]) SCHÄFFER, angeführt von TESTUT in seinem: Trattato di anatomia umana, Torino, Vol. I.

[5]) MARSHALL, Observations on the structure and distribution of the striped and unstriped muscle etc., Quart. Journ. of mikr. sc. Vol. XXVIII 1887.

[6]) CARNOY, Biologie cellulaire 1884.

Muskelsubstanz und kam dabei zu dem Schlusse, dass die Muskelzelle sich nicht von dem Typus der Zelle im Allgemeinen entfernt, indem sie aus einem Reticulum und aus Enchylema besteht.

Ramon y Cajal [1]) folgte der Ansicht Gehuchten's über den Bau der Muskelfaser und wendet auf den Bau der Muskelzelle die Theorie der Zelle im Allgemeinen an, wie sie von Carnoy ausgesprochen worden war.

Mingazzini leugnete entschieden, dass die gestreifte Muskelfaser irgend ein Reticulum besitze und schloss, dass der Anschein eines Netzes bei den Längsfasern hervorgebracht wird durch die Wände der Fibrillen, wegen der Aufeinanderfolge der dunkeln und hellen Zonen in ihnen und den Membranen von Krause; die Bilder des Quernetzes würden also durch die interstitielle Substanz der Areolen von Cohnheim hervorgebracht werden.

Die kurze Aufzählung von dem, was über die Existenz eines Reticulums in der gestreiften Muskelfaser gesagt worden ist, liefert keinen sicheren Grund, weder um es bedingungslos anzunehmen, noch um zu erklären, dass es überhaupt nicht vorhanden sei. Auch die, welche die Präexistenz eines Netzes behauptet haben, stimmen über die Art seines Bau's, über die Lage, welche es einnimmt, und über die Genesis der Theile, die es bilden, nicht untereinander überein. Einige halten das Reticulum für interfibrillär, Andere meinen, die Fibrillen seien ein Kunstproduct, und die Faser enthalte während des Lebens einen soliden, geformten Theil, das Reticulum, und einen flüssigen, das Enchylema, das in den Maschen des ersteren enthalten sei; noch Andere nehmen ein sarkoplasmatisches Netz an, das zwischen den Fibrillen oder Fibrillengruppen liege. Es hat nicht an Autoren gefehlt, die das Vorhandensein eines Netzes im Innern der gestreiften Faser entschieden geleugnet und die Bilder, die man von ihm erlangen kann, für Gerinnungszustände erklärt haben, die durch die Reagentien in dem Inhalt der präexistirenden Fibrillen hervorgebracht werden.

Bei dieser grossen Verschiedenheit der Meinungen habe ich es unternommen, diesen Gegenstand zu studiren. Als Untersuchungsmaterial habe ich nur den Froschmuskel benutzt und einige besondere Methoden bei der Untersuchung angewendet, die ich bei den Resultaten meiner Beobachtungen nach und nach anführen werde.

Nach dem Rathe Scenk's [2]) habe ich einen lebenden Frosch in absoluten Alkohol eingetaucht, nachdem ich die Haut der Schenkel von den darunter liegenden Muskeln mit der Schere abgelöst hatte. Nach einer zwischen zwei und vier Stunden wechselnden Zeit, je nach der Grösse

---

[1]) Ramon y Cajal, Intern. Monatsschr. f. Anat. 1888. Gaceta sanit., Barcelona 1890.

[2]) Scenk, Elementi di istologia normale dell' uomo, Milano-Vallardi.

des Frosches, präparirte ich kleine Muskelstreifen, hielt sie 24 Stunden lang in einer Lösung von Chromsäure von 0,70%, dann zerfaserte ich das Material unter dem einfachen Mikroskop mit Nadeln und brachte es in Glycerin.

So sah ich bei mässiger Vergrösserung (Obj. Nr. 7 Oc. Nr. 3 Leitz) die einzelnen, angeschwollenen Fibrillen; und da die Muskeln durch die Wirkung des Alkohols fixirt und durch die der Säure in der Längsrichtung zerfallen sind, erscheinen die Fibrillen von einander getrennt, und die Faser zeigt sich dadurch vergrössert, nicht sowohl durch die Rarefaction des Sarkoplasmas, denn dieses ist zum grossen Theil verschwunden, als dadurch, dass die Fibrillen ihren normalen Zusammenhang verloren haben und angeschwollen sind. Durch geduldige, eifrige Zerfaserung gelingt es, die Faser in Fibrillen aufzulösen, und oft ist es möglich, eine Fibrille von den anderen ganz zu trennen. In diesem Falle ist es leicht, den Bau der primären Fibrille zu studiren.

Durch die plötzliche, constante Wirkung des Alkohols auf die lebende Faser wird die Fixirung des Inhalts der Fibrille bewirkt; die dunklen Streifen erscheinen als ebensoviele geschwollene, keulenförmige Punkte, die regelmässig auf einander folgen und mit feinen, hellen Streifen abwechseln. Bisweilen sieht man gegen die Umrisse der Fibrille hin ziemlich deutlich eine körnige, an einigen Stellen mehr als an anderen angehäufte Substanz, die ich für einen Rest des Sarkoplasma halte. Endlich sieht man bei starker Vergrösserung gewisse, sowohl zwischen den dunkeln Anschwellungen als zwischen den hellen Streifen liegende Punkte, die in Beziehung auf die sie umgebende Substanz ein umgekehrtes Brechungsverhältniss zeigen. Durch das Verhalten der dunkeln Punkte und der hellen Streifen erscheint die Fibrille im Ganzen wie ein bauchiges und knotiges Filament, d. h. sie erscheint als eine Linie mit Verdünnungen die den hellen Stellen, und Knoten, die den dunkeln Punkten entsprechen.

Wenn man das Muskelgewebe nur mit absolutem Alkohol fixirt, kann man das Bild eines zwischen den Fibrillen liegenden Reticulums erhalten, aber es ist zu bemerken, dass das Netz, auch wenn es gelingt, dieses Bild zu erhalten, nicht an allen Stellen der Faser gleichmässig sichtbar ist, weil es an einigen, und zwar gerade an den isolirten Fibrillen fehlt, um sehr deutlich an anderen Stücken zu erscheinen, wo die Fibrillen, wie im physiologischen Zustande, ihre Verbindungen behalten haben.

Wenn man zur Wirkung des Alkohols die der Säure hinzufügt, also wenn man versucht, die Zerlegung der Faser in Fibrillen zu bewirken, verschwindet ohne Weiteres jedes Bild eines Reticulums. Ebenso wird der Befund negativ, wenn man den in Alkohol fixirten Muskel zerfasert und die einzelnen Fibrillen aus ihrer normalen Lage entfernt.

Die wirkliche Natur dessen, was den Längsfaden des angeblichen

Reticulums darstellt, findet man in den glücklichen Fällen, in denen zwei oder drei Fibrillen zufällig mit einander in Verbindung geblieben sind und noch dem Reste der Faser adhäriren, während sie an den anderen Stellen davon getrennt sind. Dann sieht man an den Stellen, wo die Fibrillen nicht isolirt sind, deutlich das Bild des Reticulums, und umgekehrt keine Spur davon an den anderen Stellen.

Ein noch deutlicherer Beweis und eine Bestätigung des bisher Gesagten ergiebt sich aus Präparaten, die auf folgende Weise zubereitet sind:

Wenn man in eine zweiprocentige wässerige Lösung von Salzsäure dem Lebenden entnommene und vorher fixirte kleine Muskelstückchen einbringt, sie darin 6—8 Stunden verweilen lässt und dann mit Nadeln in gefärbtem oder ungefärbtem Glycerin zerfasert, erhält man Fasern, deren Fibrillen ein besonderes Aussehen zeigen. Sie haben die dunkeln Stellen nicht ganz verloren, aber diese sind ohne Zweifel durchsichtiger geworden; es ist immer leicht, die hellen Theile von den dunkeln zu unterscheiden, aber auch bei starker Vergrösserung ist es nicht möglich, das Bild des Reticulums an den von der Nadelbehandlung nicht betroffenen Stellen zu erkennen.

Wenn man die Behandlung mit Salzsäure 24 Stunden lang fortsetzt, werden die dunkeln Zonen ebenso durchsichtig, wie die hellen. Da die Fibrillen in diesem Falle in ihrer ganzen Länge dieselbe Durchsichtigkeit besitzen, erscheinen die Muskelcylinder als homogene Filamente. Es fehlen also die Knotenreihen, die man bei einfacher Fixirung in absolutem Alkohol bemerkt, und es fehlt folglich das Bild eines Reticulums, das dort durch die Umrisse der Fibrillen mit ihren dunkeln und hellen Stellen hervorgebracht wird, die regelmässig auf einander folgen und den anderen der anliegenden Fibrillen entsprechen.

Es folgt also aus meinen Präparationen, dass das sogenannte Längsfilament des angeblichen Reticulums der gestreiften Muskelfaser in Wirklichkeit nicht vorhanden ist, während das Bild, das man durch Fixation in absolutem Alkohol erhält, hervorgebracht wird durch das Vorhandensein der primitiven Fibrillen, durch ihren parallelen Verlauf in der Faser und durch die Abwechslung der hellen und dunkeln Zonen in jeder Fibrille.

Um das Quernetz zu verstehen, verfuhr ich nach folgender Technik: Ich machte mit dem Mikrotom Querschnitte durch mit absolutem Alkohol behandelte Muskeln, färbte die Schnitte mit Petrone's Hämatoxylin und schloss die Präparate in Balsam ein. In den Querschnitten zeigten sich viele Felder von nicht sehr verschiedener Grösse und Form, blau gefärbt und von einander durch eine dünne Schicht opak-weiss gefärbter

Substanz getrennt. Diese letztere Substanz umgab überall die gefärbten Felder, und erschien bei der Beobachtung wie ein über die Ebene des Querschnitts der Faser ausgebreitetes Netz mit regelmässigen Maschen. Die Figur des Reticulums, wie ich es beschrieben habe, würde nach GEHUCHTEN das Quernetz der gestreiften Faser darstellen, gebildet, wie er sagt, durch sich auf verschiedene Weise verflechtende Filamente, die kleine Maschen umschreiben und an den Durchschnittspunkten knotenförmige Verdickungen bilden. Ein solches Netz musste das Filament sehen lassen, das es darstellt. Auch wenn das Filament von Sarkoplasma umgeben wäre, auch dann, wenn man mit passenden Reagentien jene Substanz auflöste, die selbst um das Querfilament des Netzes hat gerinnen können, müsste man das Filament deutlich sehen.

Dagegen habe ich bei Fixirung in absolutem Alkohol niemals eine Spur eines Querfilaments auffinden können, ausser wenn ich starke Immersionsobjective anwendete: dann zeigte sich mir das Reticulum als aus einer feinkörnigen Substanz bestehend. Wenn ich dann die Muskeln mit Chromsäure in 0,5%iger Lösung behandelte, fing schon kurz nach dem Anfang das Bild des Netzes an, zu verschwinden, und nach 12 Stunden konnte man keinen Rest mehr auffinden, während die Bilder der blauen Felder fortbestanden, die nach meiner Meinung den Querschnitten der Fibrillen entsprechen.

Daraus ist mir die Ueberzeugung entstanden, dass Alles, was als Quernetz beschrieben worden ist, und das Bild, das man von ihm gewinnen kann, wenn man Querschnitte in Alkohol fixirter Muskeln beobachtet, als einer der Theile zu betrachten ist, welche die sogenannten COHNHEIM'schen Felder ausmachen.

Die Felder von COHNHEIM stellen in der That Schnitte durch Fibrillengruppen dar (SCENK, MINGAZZINI), die von einander durch Interstitialsubstanz, oder, wie man sagen kann, durch das Sarkoplasma von ROLLET getrennt werden; die Felder von KÖLLIKER sind dagegen als die Theile betrachtet worden, in welche sich eine Areole von COHNHEIM spalten kann, und nach dem Autor, der sie studirt hat, muss man unter ihnen Durchschnitte der feinsten Fibrillen verstehen, die durch Zerlegung jeden Muskelcylinders entstehen, feine Fibrillen, die, soviel ich weiss, noch nicht von Sarkoplasma umgeben gesehen worden sind.

Da nun durch die Einwirkung des Alkohols das interfibrilläre Sarkoplasma fixirt wird, ist es natürlich, dass das sogenannte Quernetz der Faser ein sarkoplasmatisches Netz darstellt, das sich um jede Gruppe von Fibrillen bildet. Wenn man dagegen Chromsäure einwirken lässt, die das Sarkoplasma verändert und auflöst, verschwindet nach einiger Zeit das sarkoplasmatische Netz.

Um meine Idee noch sicherer zu begründen, habe ich eine andere Reihe von Untersuchungen ausgeführt. Ich habe nämlich die Muskeln

einen Tag lang einem Wasserstrahl ausgesetzt, und dann einige Präparate durch Zerfaserung mit Nadeln und andere mit Querschnitten gemacht.

Als ich auf diese Weise die Querschnitte beobachtete, war es mir nicht möglich, das Bild des Netzes zu erhalten, während ich bei der Zerfaserung Gelegenheit hatte, die Sarkoelemente und oft auch Fasern isolirt zu sehen, an denen man die Sarkoelemente und an einigen Stellen die Quer- und Längsstreifung erkennen konnte, wie im physiologischen Zustande. Wenn dann die Muskeln in Alkohol gehärtet worden waren, ohne dass man sie eine hinreichende Zeit hindurch maceriren liess, liessen die Querschnitte die COHNHEIM'schen Felder mit derselben Klarheit und Eleganz hervortreten, wie im Normalzustand.

Die Ursache der angegebenen Befunde muss von der Einwirkung der angewendeten Mittel hergeleitet werden. So zerlegt das Wasser die Fibrillen in ihre Sarkoelemente und löst zum grössten Theil das Sarkoplasma, oder verändert seine Anordnung, während der Alkohol beides fixirt. Wenn es so ist, wird im ersten Falle die Gestaltung des Quernetzes alterirt, weil das Sarkoplasma entweder aufgelöst worden ist, oder bedeutende Veränderungen seiner Lage hat erfahren können; im zweiten Falle fehlt diese Wirkung wegen der fixirenden Eigenschaft des Alkohols, aber sie kann eintreten, wenn man einige Zeit lang die Maceration in Wasser hinzufügt, welches, wenn es nichts anderes thut, den normalen molekulären Zusammenhang des Sarkoplasmas verändert.

Wenn ich nun das in diesem zweiten Theile meiner Arbeit Beobachtete zusammenfassen will, muss ich schliessen, dass ein Quernetz nicht existirt in dem Sinne, dass ein Filament, sich auf verschiedene Weise verflechtend, Maschen mit Verdickungen an den Berührungspunkten bildet, sondern dass das Sarkoplasma auf solche Weise angeordnet ist, dass es in Querschnitten ein echtes Netz vortäuscht. Die interstitielle Substanz der COHNHEIM'schen Felder umgiebt in regelmässiger Weise die Durchschnitte der verschiedenen Fibrillen-Bündel, und da diese bei verschiedenen Thieren nicht immer dieselbe Dicke haben, so folgt daraus, dass, wie die COHNHEIM'schen Felder von verschiedener geometrischer Gestalt sind, so auch die Maschen des sarkoplasmatischen Netzes in den verschiedenen Familien, Geschlechtern und Species der Thiere, und dass sie selbst in den verschiedenen Muskeln desselben Thieres nicht immer denselben Typus aufweisen können.

In einer anderen Arbeit[1]) über die Genesis der Muskelfaser zog ich den Schluss, dass sie primär aus einem Gewebe entsteht, in dem man grossen Reichthum an zelligen Elementen und eine mässige Menge von fibrillärer Intercellularsubstanz bemerkt, dass genau genommen jede Faser aus der Umbildung von mehr als einer Zelle entsteht und die so genannte contractile Substanz aus Veränderungen der Intercellularsubstanz.

Ohne jetzt zum zweiten Mal auf diesen Gegenstand zurückzukommen, den ich Grund habe, durch viele mir in der Folge gewordene Beweise zu bestätigen, will ich mir erlauben, meine Meinung über den Bau der quergestreiften Muskelfaser auszusprechen.

Wenn ich das Muskelgewebe in absolutem Alkohol fixirte und bald darauf in physiologischer Kochsalzlösung und bei einer für die Lebensverhältnisse des Thieres passenden Temperatur beobachtete, sah ich immer eine fibrilläre Structur der gestreiften Faser. Wenn ich nach dieser Behandlung Chromsäure einwirken liess, wurde dieser fibrilläre Bau klarer, und durch Zerfaserung mit Nadeln erhielt ich oft isolirte Fibrillen.

Ohne Fixirung in Alkohol und bei alleiniger Behandlung der Muskeln mit Salzsäure bewirkt man einen Zerfall der Faser in die sogenannten Scheiben von Bowmann, aber man muss bedenken, dass in diesem Falle durch die Salzsäure die Grundsubstanz gelöst und es dadurch möglich geworden ist, die Sarkoelemente isolirt zu sehen. Wenn man aber vorher eine fixirende Flüssigkeit hat einwirken lassen, wie Alkohol oder Sublimat, fällt die Wirkung aus, oder tritt wenigstens sehr spät ein. Dasselbe Resultat erhält man mit einer von einer Faser isolirten Fibrille, die mit Alkohol und dann mit Salzsäure behandelt wird, denn die primitive Fibrille spaltet sich in ihre Elemente, nachdem die Salzsäure eine gewisse Zeit lang eingewirkt hat.

Ich habe die Beobachtung von Ranvier bei dem Gefrieren der Muskeln nicht wiederholt, denn wenn man auch durch dieses Mittel den Zerfall der Faser in Scheiben constant hervorbrächte, so würde dadurch nicht unbestreitbar bewiesen werden, dass die Faser nicht eine fibrilläre Structur besitzt. Welchen Antheil kann das Phänomen des Gefrierens an der hervorgebrachten Wirkung haben? Welchen Einfluss muss das von den Geweben absorbirte Wasser auf die Cohäsion des Sarkoplasmas ausüben?

Ich selbst bin nach dem, was ich habe beobachten können, zu dem

---

[1]) A. Motta-Coco, Genesi delle fibre musculari striate, Boll. della Soc. di Naturalisti in Napoli Vol. XIII 1899.

Schlusse gekommen, dass die gestreifte Muskelfaser des Frosches fibrillären Bau hat, und dass die Fibrillen nicht Kunstproducte sind, hervorgebracht, wie GEHUCHTEN will, durch Gerinnung des Muskelenchylems um die Längsfilamente des Reticulums, dass sie vielmehr als natürliche, in der Faser präexistirende Theile zu betrachten sind.

Catania, August 1900.

VIII.

Ueber die im Organismus künstlich erzeugbaren Verkalkungen.

Von

Prof. Dr. Julius v. Kóssa.

Aus dem pharmakologischen Institute der Budapester königl. ung. thierärztlichen Hochschule.

Hierzu Tafel VII.

Ueber die nach Unterbindung der Arteria renalis in der Niere eintretenden Verkalkungen.

Litten machte die Erfahrung (1880), dass, wenn er die eine Niere des Kaninchens mit Blut versorgende Arteria renalis für einige Zeit unterband, schon 24 Stunden nach Lösung der Ligatur und wieder in Gang befindlichem Blutkreislauf in der Rindensubstanz der Niere, im degenerirten Epithel der gewundenen Harnkanälchen und im Hohlraum der Tubuli in Form conglobirter Cylinder winzige, glänzende, das Licht stark brechende Körner auftreten, welche sich in verdünnter Essigsäure theilweise, in Salzsäure vollkommen, bei gleichzeitiger Gasbildung lösen; hingegen schwinden sie bei Behandlung mit Kalilauge nicht, ihre Conturen werden im Gegentheil schärfer, auffallender. Zur Erzeugung dieser krystallinischen Ablagerungen genügt schon eine 2 Stunden lang dauernde periodische Unterbindung. Mit Hämatoxylin oder mit schwach alkalischem Purpurin färben sich diese Körnchen intensiv blau, beziehungsweise roth. Aus dieser Reaction schliesst Litten, dass diese Cylinder, beziehungsweise die in ihnen enthaltenen Körner aus kohlensaurem und phosphorsaurem Kalk bestehen, welche sich mit der organischen Grundsubstanz zu Kalkalbuminaten vereinigt haben.

Dieser pathologische Zustand der Nieren entwickelt sich idiopathisch

selten in solchem Grade; doch kann er bei Krankheiten, welche mit einer intensiven und dauernden Störung der Circulation in den Nieren einhergehen, trotzdem vorkommen. So erwähnt Kitt [1]) mit Beigabe einer Illustration, dass man manchmal beim Rind bei Sclerosis totalis renum ausserordentlich stark verkalkte Nieren findet. („In extremster Weise bietet sich diese Anomalie bisweilen beim Rinde. Man bekommt Rindsnieren zu sehen, welche abnorm gross und ausserordentlich hart sind; die ganze Rindenmasse ist in kaum schneidbares, knirschendes, durchweg fibröses Gewebe, zuweilen mit vielen kalkigen Einlagerungen, umgewandelt" etc.)

Nach Unterbindung der Nierenschlagader beschränkt sich die Verkalkung in der Regel bloss auf die Rindensubstanz, manchmal ist sie jedoch auch an den durch die Grenzschicht der Marksubstanz verlaufenden Kanälen dort zu sehen, wo an deren Epithel Nekrose nachweisbar ist.[2])

Litten hat seine Experimente derart ausgeführt, dass er die Haut eines Kaninchens an der linken Seite des Stammes neben der Wirbelsäule durchschnitt, die Nierenarterie auf Leder unterband und sodann die Wunde vernähte. Die Operation ist selbstverständlich mit gehörigen antiseptischen Cautelen auszuführen und gelingt bei einiger Vorsicht ohne Zerrung der Niere gegen die Wundöffnung. Nach beliebiger Zeit, 1, 2, 3, 4 Stunden, wird die Wunde wieder geöffnet und der Verband gelöst. Statt eines Lederstücks habe ich immer ein der Länge nach abgeschnittenes Stück eines dickwandigen Kautschukrohres benutzt.

Diese Operation ist übrigens noch viel einfacher ohne Gefahr der Infection rasch durchführbar. Die linke Niere des Kaninchens liegt nämlich so oberflächlich, dass sie von der Bauchseite her in Form einer neben der Wirbelsäule hervorragenden, mit den Fingern der linken Hand fixirbaren Geschwulst verschiebbar ist. Wenn die derart vorgedrängte Niere zwischen die schliessbaren Branchen einer langen Pince gefasst wird (oder die Branchen einfach mittelst eines Fadens zusammengebunden werden), so erreichen wir dasselbe wie mit der Litten'schen Operation. Nach einer derartigen, 3—4 Stunden dauernden Unterbindung konnte ich eine hochgradige Verkalkung in der Niere erzielen und der grosse Vortheil dieses Verfahrens gegenüber dem Litten'schen ist der, dass eine umschriebene Entzündung der die Niere umgebenden Gewebe und des Peritoneums, die Bildung von Adhäsionen mit den umgebenden Organen vollkommen ausgeschlossen ist. Zwischen der Litten'schen Operation und meinem Verfahren besteht noch ein Unterschied: die erstere erzeugt ausschliesslich eine arterielle Anämie der Niere, weil

---

[1]) Kitt, Lehrbuch der pathol.-anatom. Diagnostik, Stuttgart 1895, Bd. II p. 495.

[2]) Litten, Unters. über den hämorrh. Infarkt, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. II p. 131.

bloss die Nierenarterie unterbunden wird; bei Abklemmung durch die Haut hindurch wird hingegen sowohl die Arterie als auch die Vene abgeklemmt. LITTEN behauptet zwar in seiner Publication (l. c. S. 192), dass die Verkalkung nicht so hochgradig sei, falls wir beide Gefässe unterbinden; dies steht jedoch mit meinen Erfahrungen nicht im Einklang.

An die Publication dieses Autors muss ich noch eine Bemerkung knüpfen. An eben citirter Stelle behauptet er nämlich, dass die erste Bedingung des Eintritts der Nierenverkalkung die vorübergehende Unterbrechung des Blutkreislaufs sei; doch müsse diese Unterbrechung jedenfalls so lange dauern, bis sich Coagulationsnekrose des Nierenepithels entwickelt hat; nach dauernder Unterbindung der Nierenarterie tritt Verkalkung trotz Nekrose des Epithels nicht ein, „weil die Circulationsstörung eine dauernde ist und das Organ nicht mehr vom arteriellen Blut durchflossen wird.“ Nach seiner Auffassung ist demnach der Eintritt der Verkalkung unter allen Umständen an das Blut und zwar an das arterielle Blut gebunden. Dieser Ansicht kann ich in dieser Form nicht zustimmen. Ich selbst konnte zwar auch die Beobachtung machen, dass bei einem Kaninchen, dessen linke Nierenarterie durch einen Monat constant unterbunden blieb, sich bloss eine ganz unbedeutende Petrification an umschriebener Stelle entwickelte; wenn ich jedoch sämmtliche in den Hilus der Niere eintretenden Gebilde (Arterie, Vene und Ureter) in toto (dauernd) unterband, so war in der Niere des am 22. Tage getödteten Thieres eine sehr starke Verkalkung zu sehen. Da in diesem Falle der Eintritt arteriellen Blutes in die Niere vollkommen ausgeschlossen war, können nur zwei Annahmen den Eintritt der Calcinification erklären. Die eine Erklärung ist die, dass sich vielleicht der Kalk des in dem Gewebe der Niere enthaltenen Blutes und Harnes in Krystallform niederschlug. Diese Annahme ist jedoch darum auszuschliessen, weil ein solches Quantum Kalk in den betreffenden Flüssigkeiten nicht enthalten gewesen sein kann.[1]) Auch directe Versuche widersprechen dieser Auffassung. Ich tödtete nämlich zwei Kaninchen mittelst Piqûre, brachte die am Hilus unterbundenen Nieren in sterilisirte Eprouvetten und in einen Thermostat, woselbst ich sie durch lange Zeit, bis zu einem Monat, liegen liess. In den Nieren war nicht die Spur einer Verkalkung sichtbar. Die Verkalkung ist in unserem Falle nur durch die Annahme zu erklären, dass Gewebsflüssigkeit aus den die Niere umgebenden Geweben in das Gewebe der Niere imbibirt wurde und deren Kalk hier niedergeschlagen worden ist. Diese Auffassung war auch durch das mikroskopische Bild der Niere gestützt, indem der Kalk bloss im periphersten Theil der Nierenrinde abgelagert war und nicht

---

[1]) Ich fand nämlich in dieser Niere 0,0288 gr CaO, was 0,9632 % des Gesammtgewichts der Niere ausmachte; die Niere war grünlichgelb und knirschte beim Einschneiden.

in Form von Cylindern, wie wir sie sonst zu Gesicht bekommen, sondern in Form eckiger, mehr oder weniger würfelförmiger Krystalle; im mehr centralen Theil des Schnittes fehlte der Kalk vollkommen. Diese Imbibition der Lymphe in das Gewebe der Niere konnte nur dadurch ererfolgen, dass die Nierenkapsel ihre Impermeabilität für Kalklösungen einbüsste. Meine diesbezüglichen Versuche hatten einen positiven Erfolg. Wenn man nämlich den Nierenhilus eines Kaninchens für einige Stunden unterbindet, dann das Thier tödtet und seine Nierenkapsel hermetisch über die Oeffnung eines engeren Glasrohres (Lumen $^1/_2$ cm weit) bindet, in das Rohr eine sehr verdünnte Calciumchloridlösung (sodass z. B. in 1 ccm 1 mgr Kalksalz enthalten ist) giesst und dasselbe in ein weiteres Glasgefäss stellt, in welchem eine sehr verdünnte Lösung von oxalsaurem Ammon enthalten ist, so findet man, dass schon nach 10 bis 15 Minuten im äusseren Gefäss ein aus oxalsaurem Kalk bestehender Niederschlag auftritt als Zeichen dessen, dass die Kalklösung durch die Nierenkapsel durchdringen konnte.

Das Gesagte können wir folgendermaassen zusammenfassen: Nach dauernder Unterbindung sämmtlicher Gebilde des Nierenhilus tritt eine Verkalkung der Nierenrinde ein; der Kalk stammt aus dem Gewebssaft der die Niere umgebenden Gewebe und dringt durch die permeabel gewordene Nierenkapsel hindurch mittelst Imbibition in die Nierenrinde ein.

Ueber Verkalkung der Nieren nach Vergiftungen.

Die Unterbrechung der Circulation des Blutes in den Nieren ist nicht das einzige Verfahren, mittelst dessen man eine Petrification im Epithel der Niere hervorrufen kann. Salkovsky hat schon lange vor Litten's Versuchen im Jahre 1866 bemerkt, dass in der Nierenrinde von Kaninchen, welche durch subcutane Injection von Sublimat vergiftet worden waren, 18—24 Stunden nach Darreichung des Giftes Kalksalze abgelagert werden, welche hauptsächlich aus Kalkphosphaten bestehen, welchen nach Salkovsky Spuren von kohlensaurem Kalk und Kochsalz beigemengt sind. Zweifellos üben nicht bloss das Sublimat sondern auch andere Quecksilberverbindungen die gleiche Wirkung aus; so fand Virchow 1888 nach Cyanquecksilbervergiftung eine ähnliche Verkalkung der Nieren. Diese Wirkung des Sublimates wurde später auch durch andere Autoren auf Grund klinischer und experimenteller Beobachtungen bestätigt; aus neueren Untersuchungen erhellt[1]) sogar, dass noch andere

---

[1]) S. Neuberger, Ueber Kalkablagerungen in den Nieren, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 27 1890 p. 39. In dieser Publikation ist ein

toxische Stoffe existiren, welche in den Nieren dieselben Gewebsveränderungen zu erzeugen vermögen, als sie die Unterbindung der Nierenarterie im Gefolge hat, so dass die in den Nieren auftretende Calcinification nicht als charakteristisch für die Sublimatvergiftung, wie man früher glaubte, angesehen werden darf; so fand namentlich GOTTSCHALK[1]) bei Aloinvergiftung eine hochgradige Verkalkung in den Nieren (dies war bisher das einzige organische Gift, bei welchem eine solche Wirkung nachgewiesen ist). Einige Jahre später fand LANGHANS[2]) im Bismuthum subnitric. ein neues calcinificirendes Gift. Dann beschrieb A. PALTAUF 1888 in zwei Fällen von Phosphorvergiftung beim Menschen ähnliche Verkalkungen in den Nieren, welche er Phosphatinfarkte nennt; seine Beobachtung wurde von NEUBERGER (l. c.) durch Versuche an Kaninchen bestätigt; andere Autoren hingegen (ZIEGLER und OBOLONSKY) bestreiten dieselbe, so dass die Petrification keine constante Begleiterscheinung der Phosphorvergiftung zu sein scheint. PRÉVOST und BINET[3]) fanden nach Vergiftung mit essigsaurem Blei Kalkinfarkte in den Nieren. Mit diesem Bleisalz stellte auch ich Versuche an, wobei ich fand, dass in den Nieren eine grosse Menge Kalk abgelagert wird, wenn das Salz dem Kaninchen in kleinen Dosen (z. B. täglich 0,03 gr) dargereicht wird, so dass das Thier lange genug (4—5 Tage) fortleben kann.

Kalksalzkrystalle wurden in den Nieren auch nach Oxalsäurevergiftung gefunden (KOBERT und KÜSSNER, FRÄNKEL u. A.) Die Krystalle, welche in den Nieren von derart vergifteten Thieren auftreten, weichen mit Bezug auf ihr chemisches Verhalten wesentlich von denjenigen ab, welche bei anderen Vergiftungen und nach Unterbindung der Nierenwege zu beobachten sind, dieselben sind nämlich in Essigsäure unlöslich und auch ihr mikroskopisches Bild ist ein anderes, nämlich dem oxalsauren Kalk entsprechendes; auch verhalten sich diese Krystalle gegenüber Farbstoffen verschieden (s. NEUBERGER, l. c. S, 47), so dass der nach Oxalsäurevergiftung auftretende Kalkinfarkt in eine ganz andere Rubrik gehört und überhaupt nicht als Calcinification, als Gewebsverkalkung

---

beträchtlicher Theil der sehr umfangreichen Literatur der Nierenverkalkungen toxischen Ursprungs auszugsweise mitgetheilt, bezüglich der übrigen Daten s. WEICHSELBAUM, Ctrbl. f. Pathol. Bd. II 1891; ferner KLEMPERER, Ueber die Veränderung der Nieren bei Sublimatvergiftung, Virch. Arch. Bd. 118 1889 p. 445; ZIEGLER, Lehrb. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1898 I. 235 und II. 749; A. HUBER, Klinisch-toxicol. Mittheilungen, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XIV p. 465.

[1]) Ueber die Einwirkung des Aloins auf den Körper, Dissert., Leipzig 1882.

[2]) LANGHANS, Pathol.-anat. Befunde bei mit Bismuth. subnitr. vergifteten Thieren, Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie Bd. XXII 1885.

[3]) Revue médic. de la Suisse Rom. XI. Jahrgang. Das Original dieser Arbeit konnte ich nicht zu Händen bekommen.

angesprochen werden darf, sondern als einfacher Krystallisationsprocess.[1])

Da die Untersuchungen NEUBERGER's und meine eigenen Beobachtungen entschieden dafür sprechen, dass nach Vergiftungen sowohl mit Bezug auf ihr optisches als auf ihr chemisches Verhalten dieselben krystallinischen Substanzen in den Nieren abgelagert werden, wie nach der Unterbindung der Nierenarterie, müssen wir annehmen, dass wir durch chemische Einwirkungen die gleiche Calcinification in den Nieren hervorzurufen im Stande sind, wie durch Unterbindung der Nierenschlagader.

Mehrere Umstände schienen darauf hinzuweisen, dass ausser den oben aufgezählten noch andere Gifte existiren, welche in den Nieren eine Verkalkung zu erzeugen vermögen; darum schien es berechtigt, sich mit dieser Frage, welche zu den idiopathisch, im Laufe des Lebens entstehenden Verkalkungen ohnehin in vielfacher Wechselbeziehung steht, eingehend zu befassen.

Empfänglichkeit (Idiosynkrasie) des Kaninchens.

Als Versuchsthiere benutzte ich gleich den älteren Autoren hauptsächlich Kaninchen. Die toxischen Verkalkungen sind nämlich rascher und sicherer in den Nieren von Kaninchen zu erzielen als bei Hunden. So gab ich einem 6 $^{1}/_{2}$ Kilo schweren Hund durch 10 Tage täglich 0,30 gr Aloin unter die Haut, ohne dass in den Nieren oder in anderen Organen eine Spur von Verkalkung aufgetreten wäre, hingegen erfolgt

---

[1]) In KITT's Werke lese ich (l. c. Bd. II p. 505), dass italienische Forscher (RIVOLTA, DELPRATO und TARSINARI) (in einem Falle!) gefunden haben, dass bei der Gicht des Hausgeflügels in dem gypsartigen Ueberzug, welcher sich am Herzbeutel und an anderen serösen Membranen niederschlägt, keine Harnsäure enthalten sei, sondern dass derselbe ausschliesslich aus phosphorsaurem Kalk bestehe. Nach dieser überraschenden Behauptung wäre die Vogelgicht eine neue Form der organischen Verkalkungen. Darum erachtete ich es als nothwendig, diese Frage neuerdings zu prüfen, obwohl ich mich bereits an anderer Stelle (Künstliche Erzeugung der Gicht durch Gifte, Arch. internat. de pharmacodynamie Vol. V p. 97) mit derselben eingehend befasst hatte. Ich unterzog den Ueberzug am Herzbeutel einer Taube, welche durch Kaliumchromat gichtkrank geworden war, nach vorheriger gründlicher Auswaschung mit Wasser, einer Analyse, ich fand jedoch auch nicht die Spur von phosphorsaurem Kalk, sondern er bestand ausschliesslich aus Uraten. Trotz meiner negativen Analyse halte ich es jedoch nicht für ausgeschlossen, dass bei der sehr chronisch verlaufenden, idiopathischen Vogelgicht an stark usurirten Stellen, z. B. in den Gelenken neben den Uraten sich auch Kalkphosphat ablagert; bei einer durch Gifte erzeugten Gicht muss dies jedenfalls eine seltene Ausnahme bilden, namentlich am Gichtüberzug der serösen Membranen.

in der Niere eines Kaninchens bereits nach einer einzigen grösseren Aloindosis Coagulationsnekrose und Verkalkung. Als Ursache dieses Artunterschiedes können wir drei Umstände in Erwägung ziehen; entweder 1. dass das Nierenepithel des Kaninchens unter der Einwirkung von Giften leichter nekrotisirt; 2. dass der physiologische Kalkgehalt des Blutes des Kaninchens grösser ist und so in dessen Nieren eine concentrirtere Kalklösung circulirt; oder 3. dass diese Gifte in erster Reihe auf das Knochensystem eine deletäre Wirkung üben, und dass es der Kalkgehalt der zu Grunde gehenden Knochensubstanz ist, welcher in den Nieren abgelagert wird. Man könnte sich vorstellen, dass die petrificirenden Gifte auf die zarter gebaute, weniger massive Knochensubstanz des Kaninchens eine schädlichere Wirkung entfalten, und dass die Niere des Kaninchens aus diesem Grunde der Verkalkung mehr ausgesetzt ist als die des Hundes. Mehrere früher erwähnte Forscher haben behauptet, dass der während dieser Vergiftungen in den Nieren abgelagerte Kalk aus den Knochen stammt; ich finde jedoch in der Literatur nirgends einen Anhaltspunkt dafür, dass man zur Stütze dieser Ansicht jemals Knochenanalysen vorgenommen hätte, so dass ich diese Auffassung nur als theoretische Combination ansehen kann, welcher übrigens meine weiter unten mitzutheilenden Knochenanalysen entschieden widersprechen. Zur Erklärung der Idiosynkrasie des Kaninchens können daher nur die beiden ersten Annahmen herangezogen werden. Mit Bezug auf erstere muss ich bemerken, dass ich bereits an anderer Stelle Gelegenheit hatte darauf hinzuweisen[1]), dass die Niere des Kaninchens im Gegensatze zu der des Hundes ein überaus empfindliches Organ ist, dessen physiologische Function auf die Einwirkung der verschiedensten, allgemein als ganz indifferent angesehenen Mittel (Zucker, Kochsalz u. s. w.) gestört wird (Albuminurie), sogar nachweisbare Gewebsveränderungen erleidet, was man von den Nieren des Hundes nicht sagen kann. Wir haben daher ein Recht anzunehmen, dass das Epithel der Kaninchenniere viel leichter nekrotisirt als dasjenige des Hundes, und dass in der Niere des Kaninchens die Kalksalze rascher und in grösserer Menge niedergeschlagen werden und dies umsomehr, als unserer zweiten Annahme entsprechend das Blut des Kaninchens thatsächlich reicher an Kalksalzen ist wie das des Hundes. E. Voit fand nämlich im trockenen Blute des Hundes 0,077 % Ca; Forster 0,05—0,06 %; L. Gerlach erhielt aus dem frischen Blutserum des Hundes 0,014 und 0,0145 % Ca; in Blute junger Thiere ist der Ca-Gehalt etwas grösser, so fand Voit im trockenen Blute von zwei jungen (2 und 7 Monate alten) Hunden, welche fast Ca-freie Nahrung bekamen, 0,084 und 0,061 % Ca.[2])

[1]) Beitrag zur Wirkung der Zuckerarten, Pflüger's Arch. Bd. 75 p. 321.
[2]) Cit. Fr. Voit, Beitr. zur Frage der Secretion und Resorption im Dünndarm, Zeitschr. f. Biologie N. F. XI. 386.

Demgegenüber ist der Kalkgehalt des Kaninchenblutes bedeutend grösser. Bei Analysen des Blutes verschiedener Thiere fand ich im trockenen Blute des Kaninchens 2,01, 1,56, 1,69, 1,80, 1,06 % Ca, das ist im Mittel 1,62 %.

Geflügel verhält sich mit Bezug auf die Verkalkung am resistentesten.[1]) An zehn verschiedenen Vögeln (theils Tauben, theils Hühner) fand ich bei Versuchen mit Sublimat und Aloin niemals eine Verkalkung in den Nieren und der Leber, trotzdem das Gift durch längere Zeit (4—9 Tage) beigebracht wurde. Aloin führt beim Geflügel bloss zu einer ausserordentlichen Verfettung der Leber und der Nieren und zu einem intensiven Uratinfarkt der Nieren. Wie die von mir vorgenommene Analyse des Blutes von vier Hühnern beweist, ist der Ca-Gehalt des Blutes dieser Thiere ebenfalls bedeutend geringer als der des Kaninchens. Ich bekam nämlich aus dem gesammten frischen Blut (30,70 gr) eines Huhnes 0,0046 gr CaO (**0,0149** %); aus dem Blute eines anderen Huhnes, dessen Blutmenge 32,65 gr betrug, 0,0048 gr CaO (**0,0147** %); das trockene Blut eines dritten Huhnes enthielt 0,0993 % Ca, endlich das trockene Blut eines vierten Huhnes **0,0876** % Ca. Diese Werthe stimmen, wie ersichtlich, so ziemlich mit den von Gerlach und Voit bei Hunden gefundenen überein und bleiben beträchtlich hinter den beim Kaninchen gefundenen zurück, so dass auch bei der Verkalkungsimmunität des Geflügels der geringe Ca-Gehalt des Blutes zweifellos eine Rolle spielt; selbstverständlich kann überdies auch noch dem Nierengewebe selbst ein refractäres Verhalten zukommen.

Ueber neuere Verkalkung erzeugende Gifte.

Nachdem ich mich in zahlreichen Versuchen zu überzeugen Gelegenheit hatte, dass insbesondere das Aloin, das Sublimat und das essigsaure Blei nach subcutaner Injection (falls die Dosis so gering ist, dass das Thier mindestens 3—4 Tage am Leben bleibt) die Verkalkung der Nierenrinde bewirken, erachtete ich es als zweckmässig, Versuche in der Richtung anzustellen, ob diesen verwandte Mittel die gleichen Veränderungen in den Nieren bewirken. In dieser langen und mühseligen Versuchsreihe untersuchte ich die Wirkung folgender Gifte: Carbol, Hydrochinon, Anthrachinon, Chrysophansäure, Chrysarobin, Phenanthren, Alizarin, Carbazol, Anthracen, Fluoren, Purpurin, Phenolphthalein, Chinin, Piperazin, Amygdalin, Hesperidin, Phlorizin, Zucker, Aceton,

[1]) Wie es scheint, neigen auch Frösche nicht zur Verkalkung. Zwei Frösche, welche ich durch eine Woche mit Aloin fütterte, zeigten zumindest in den Nieren und der Leber nicht die Spur einer Verkalkung, sondern bloss hochgradige Entzündung und Verfettung dieser Organe; ihr Verhalten gegenüber dem Aloin ist demnach das gleiche wie das der Vögel.

Gerbsäure, Phloroglucin, Gallussäure, Pyrogallol, Natrium salicylicum, Natrium benzoicum, Brom, Silbernitrat, Chlorsaures Kalium, Strontiumnitrat, Zinksulfat, Eisensulfat, citronensaures Eisen, Baryumchlorid [1]), Kalium stibiotartaricum, Calciumchlorid, Stannum chloratum, Mangansulfat. [2])

Da alle diese Versuche ein negatives Resultat ergaben, kann ich von der Publication der Protokolle absehen; bemerken möchte ich jedoch, dass ich die Wirkung jedes der aufgezählten Mittel an einem anderen Thier in manchem Falle (wenn das Resultat aus irgend einem Grunde zweifelhaft war), auch an 3—4 Kaninchen prüfte; in jedem einzelnen Falle untersuchte ich bei der Section die Leber und die Nieren, in vielen Fällen auch andere Organe mikroskopisch. In vielen Fällen fertigte ich Dauerschnitte aus den Organen an, dann nämlich, wenn bei grober Untersuchung nicht mit Sicherheit zu entscheiden war, ob in den Organen eine Verkalkung vorhanden sei oder nicht.

Diese negative Versuchsreihe konnte selbstverständlich zur Klärung der Frage der Verkalkungen toxischen Ursprungs nicht beitragen; immerhin ist diese Versuchsreihe lehrreich, indem sie auf den Umstand hinweist, dass chemisch einander nahe verwandte, in dieselbe Gruppe der Elemente und Verbindungen gehörige, dieselben organischen Radicale enthaltende Körper mit Bezug auf ihr biologisches Verhalten voneinander wesentlich abweichen können, so dass wir noch weit entfernt von dem Zeitpunkt sind, wo der Zusammenhang zwischen der chemischen Structur und der biologischen Wirkung der Gifte so weit geklärt sein wird, dass

[1]) Die Versuche mit Baryumchlorid nahm ich hauptsächlich darum vor, weil A. BARY (Beitrag zur Baryumwirkung, Diss., Dorpat 1888 p. 29) sagt, dass man in den Nieren des mit Chlorbaryum vergifteten Kaninchens mikroskopisch eine zarte körnige Substanz in den Kanälchen sehen kann, welche sich weder in Essigsäure noch in Kalilauge löst; er hält es für möglich, dass diese Körner aus Baryumsulfat bestanden. doch stellte er in dieser Richtung keine weiteren Untersuchungen an. Mit Rücksicht darauf, dass die Behandlung mit Essigsäure, wenn sie nicht mit der nöthigen Sorgfalt geschieht, oft zu Täuschungen führt, lag der Gedanke nahe, dass vielleicht auch in diesem Falle eine Verkalkung in der Niere erfolgt. Meine diesbezüglichen Versuche ergaben jedoch ein negatives Resultat.

[2]) WEICHSELBAUM (l. c.) zählt auch das Mangan unter den Verkalkung bewirkenden Mitteln auf. Bei einem Kaninchen, welches durch 2 Monate 0,02 gr Mangansulfat subcutan bekam, fand ich in der That an einigen Stellen Kalkdeposita in den Nieren, da ich jedoch bei sechs anderen Thieren, welche täglich 0,03 gr durch 2—8 Tage bekamen, nicht die Spur einer Verkalkung fand, kann ich obigen Befund bloss als zufälligen ansehen. (NEUBERGER (l. c. und in einer neueren Arbeit) erwähnt, dass er manchmal auch bei gesunden Kaninchen und in den Nieren von Kindern eine umschriebene Petrification fand.) In den Nieren der mit Mangan vergifteten Kaninchen fand ich fast in jedem Falle bloss eine sehr schön entwickelte Nephritis haemorrhagica und in der Leber starke Verfettung.

man aus der Structur einer Verbindung a priori einen Rückschluss auf deren Wirkung wird machen dürfen.

Im Laufe meiner Versuchsreihe gelang es mir, noch einige Gifte zu finden, welche, wenn die Vergiftung einen genügend chronischen Verlauf nimmt, in den Nieren und manchmal in anderen Organen Verkalkung verursachen. Diese Mittel sind die folgenden:

1. Cuprum sulfuricum.

1. Versuch. Ein 1334 gr schweres Kaninchen bekam täglich (durch 7 Tage) 0,02 gr Kupfersulfat in destillirtem Wasser gelöst, subcutan. Am 2. Versuchstage tritt im Harn Eiweiss auf, dessen Menge in den nächsten Tagen sehr beträchtlich ansteigt. Am 7. Tage verendet das Thier. Die Leiche ist stark abgemagert (875 gr), Nieren vergrössert, sehr hart anzufühlen; ihre Kapsel leicht abziehbar, die Zeichnung der Schnittfläche sehr gut sichtbar; die Rindensubstanz licht gelbbraun gefärbt, scharf begrenzt, trocken, hart. — Die Leber von normaler Grösse, braunroth, im unteren Theil des rechten Lappens stellenweise kleinere und grössere, bis erbsengrosse, blassrothe, consistente Flecke.

Unter dem Mikroskop betrachtet, sind die gewunden Kanälchen der Rindensubstanz mit Kalkcylindern erfüllt, welche jedoch jenseits der Grenzschicht in der Marksubstanz vollkommen fehlen. In den Kanälen der Rindensubstanz sind auch zahlreiche hyaline Cylinder sichtbar. Das Epithel der Rindensubstanz zeigt körnige Degeneration. Die Glomeruli erweitert. Die durch die Kalkcylinder verursachte punktirte Zeichnung fällt schon bei Betrachtung mit freiem Auge am Schnitt auf. In der Leber finden wir den beschriebenen Inseln entsprechend am mikroskopisch betrachteten Schnitt an der Peripherie der Leberinseln Gruppen sehr winziger Kalkkrystalle.

In den Nieren eines zweiten, auf die gleiche Weise behandelten Kaninchens war nach 4tägiger Versuchsdauer eine ähnliche Verkalkung geringeren Grades zu sehen. Zweifellos ist die Verkalkung der Nieren und der Leber um so intensiver, je länger die Kupfervergiftung dauert; in den ersten Tagen ist sie überhaupt noch gar nicht anzutreffen. So waren bei einem dritten Kaninchen, welches die gleiche Dosis Kupfer bloss durch 3 Tage bekam, in den Nieren bloss granulirte und Blutcylinder zu sehen, hingegen keine Spur von Verkalkung, weder in den Nieren noch in der Leber.

Aeltere Autoren, die sich mit der Wirkung der Kupfersalze, insbesondere des Kupfersulfates befasst haben (z. B. Ellenberger und Hofmeister), machen von der calcinificirenden Wirkung des Kupfers keine Erwähnung. Dieser Umstand ist sogar der Aufmerksamkeit von Baum und Seeliger[1]) vollkommen entgangen, welche sich in jüngster Zeit (1898) eingehend mit der Frage der chronischen Kupfervergiftung

---

[1]) Baum und Seeliger, Die chronische Kupfervergiftung, Archiv für wissensch. Thierheilk. Bd. XXIV H. 1 u. 2.

befasst und zu diesem Zweck an den verschiedensten Thierspecies experimentirt haben.

Dass das Kupfer namentlich in den Nieren regelmässig zu Verkalkung führt (wenn die Vergiftung einen genug chronischen Verlauf nimmt), haben mich noch weitere, an Pferden vorgenommene Versuche überzeugt.

Zu diesen Versuchen wählte ich vier Pferde, von denen eines irrthümlicher Weise vorzeitig getödtet wurde. Die Pferde sind gegen die subcutane Einspritzung des Kupfersulfat ausserordentlich empfindlich. Ein 1jähriges Füllen, welchem ich 5 gr schwefelsaures Kupfer unter die Haut spritzte, ging schon am 3. Tage zu Grunde. Die Intoxicationserscheinungen waren: starke Entzündung des Bindegewebes an der Injectionsstelle, welche sich alsbald weiter nach unten auf die Extremitäten und nach hinten auf den Bauch fortpflanzt und längs der Linea alba rapid um sich greift. Das Thier ist ausserordentlich muskelschwach; es liegt sehr viel; beim Gehen schwankt es, es erhebt sich sehr schwer; Appetit schlecht, Urin reichlich, blutig.

Von meinen Versuchen erwähne ich auszugsweise noch den folgenden:

Versuch 27. IV. 1900: Ein 1jähriges Pferd bekommt 1 gr Cupr. sulfur. subcutan in 300 gr Wasser gelöst hinter die Scapula. 28. IV. sehr müde, kann kaum gehen. Etwa 20 cm unter der Injectionsstelle im unteren Theil des Brustkorbes eine sulzige, zitternde Geschwulst. 29. IV. Subcutane Injection von $^1/_2$ gr Cupr. sulfur. in 300 gr Wasser gelöst. 30. IV. Der untere Theil des Brustkorbes und des Bauches bis zwischen die Schenkel geschwellt, weich, sulzig. 1. V. 0,5 gr Cupr. sulfur. subcutan. Auch die vorderen Extremitäten, besonders in der Gegend der Kniee, geschwellt. 2. V. 0,5 gr Cupr. sulfur. — Der Brustkorb und das untere Drittel des Bauches in ganzer Ausdehnung geschwellt, heiss, consistent anzufühlen; sonst am ganzen Stamme eine fluctuirende, beim Tasten knirschende Geschwulst, welche sich nach hinten bis in die Gegend des Kreuzbeins, nach vorne bis zum vorderen Drittel des Halses erstreckt. — 3. V. 0,5 gr Cupr. sulfur. Auch die hinteren Extremitäten stark geschwellt, das Thier leckt und beisst die vorderen Extremitäten fortwährend. Die Haut an mehreren der geschwellten Stellen eingerissen, an diesen Stellen sickert gelbes Serum hervor. — 5. V. Exitus. Sectionsbefund: Nieren mittelgross, hart anzufühlen, Rindensubstanz graugelb, Marksubstanz röthlichgrau, Verlauf der Kanälchen gut sichtbar. Die Kapsel haftet so fest an der Oberfläche der Niere, dass es nicht gelingt, sie abzuziehen. Unter dem Mikroskop erweist sich das Epithel der Kanäle der Rindensubstanz zum grossen Theil nekrotisirt, in einem anderen Theil der Kanäle zahlreiche Kalkcylinder. Die Kapsel der Glomeruli und die aus ihnen entspringenden Kanälchen an vielen Stellen zum Platzen mit Blut gefüllt.

2. Jod.

Am 10. I. 1900 bekommt ein 1170 gr schweres Kaninchen 0,10 gr reines Jod in Jodnatriumlösung subcutan. 11. I. Das Thier urinirt sehr viel, der Harn dunkelroth, in demselben spektroskopisch Blut nachweisbar. 12. I. sehr viel blutiger Urin. 14. I. Das Thier wird mittelst Nackenstichs getödtet, sein Gewicht 762 gr. In Leber und Nieren ist mikroskopisch sehr

viel Fett zu sehen; in der Rindensubstanz der Nieren zahlreiche weisse, stecknadelstichgrosse Punkte, welche am frischen Druckpräparat mikroskopisch als opake Gruppen eckiger Krystalle erscheinen, während sie am Dauerpräparat als zusammenhängende Kalkcylinder imponiren.

In einem zweiten Versuch bekommt ein 1240 gr schweres Kaninchen täglich die gleiche Dosis Jod. Nach 10 Tagen wird es getödtet. An der Grenzschicht der Rindensubstanz der Nieren sind lange, dem Verlauf der Harnkanäle folgende Kalkcylinder zu sehen.

Ein drittes, 1377 gr schweres Kaninchen bekommt täglich 0,15 gr Jod subcutan. Binnen 5 Tagen verliert es 300 gr Körpergewicht. Am 5. Tage wird es getödtet. In der Leber intensive fettige Degeneration, in den Nieren Verkalkung der Rindensubstanz.

In einem vierten Versuch bekam ein 1202 gr schweres Kaninchen 0,10 gr Jod und ging schon am 3. Tage ein. In den Nieren dieses Thieres waren noch keine Kalkcylinder zu finden, um so auffallender war die grosse Zahl langer Blutcylinder, welche die geraden Kanäle der Marksubstanz ausfüllen. Auch bei den anderen mit Jod behandelten Kaninchen war die Hämaturie eine regelmässige Vergiftungserscheinung. Dies haben bereits ältere Autoren gefunden, so z. B. Böhm [1]) und Berg [2]), deren Aufmerksamkeit die Nierenverkalkung entgangen war.

3. Jodoform.

Versuch: Vom 28. Februar 1900 angefangen bekommt ein 1283 gr schweres Kaninchen täglich 0,15 gr Jodoform in Gummi arabicum-Emulsion mittelst Katheters in den Magen. Am 9. März Exitus, inzwischen bis zu 873 gr abgemagert. Zu Beginn des Versuches Hämaturie, gegen Ende desselben intensive Albuminurie, so wie bei Jodvergiftung. Bei der Section in der linken Niere und im perirenalen Bindegewebe ein intensiver Bluterguss; Kalkkrystalle waren jedoch im Gewebe der Niere nicht zu finden. Umso interessanter ist der Umstand, dass das Gewebe der Leber erfüllt war mit Fett und mit Kalkmassen, welche in verdünnter Salzsäure rasch und vollkommen, ohne Gasbildung gelöst wurden. In der Wand der Harnblase sind der Länge nach verlaufende, grauweisse, parallele Streifen sichtbar, welche in Form eines erdigen Ueberzuges, namentlich nach Austrocknung der Harnblase, deutlich sichtbar werden. Unter dem Mikroskop scheinen diese Streifen aus winzigen Krystallmassen zusammengesetzt zu sein und zeigen die für Kalk charakteristische grauliche, opake Färbung; sowohl in verdünnter Essigsäure als in Salzsäure werden sie

---

1) Böhm, Beitr. zur Pharmakologie des Jods, Arch. f. exp. Path. und Pharm. V. 329.

2) Berg, Beitr. zur Pharmakologie und Toxikologie der Jodpräparate, Diss., Dorpat 1875.

rasch, ohne Gasbildung gelöst. In den Nieren war keine Verkalkung vorhanden.

In zwei anderen Versuchen war gleichfalls eine intensive Verkalkung in der Leber vorhanden, während in den Nieren und in den übrigen Organen eine solche nicht nachweisbar war. Verläuft die Vergiftung rascher tödtlich, so erfolgt überhaupt keine Calcinification der Organe, wenn auch das Thier eine grössere Dosis Jodoform pro die erhält. So gab ich einem 1660 gr schweren Kaninchen täglich 0,25 gr Jodoform. Das Thier ging schon am 5. Tage ein und in seinen Organen war keine Verkalkung vorhanden, desgleichen bei einem anderen (1275 gr schweren) Kaninchen, welches das gleiche Tagesquantum bekam und am 4. Tag getödtet wurde. Bei diesen Thieren war bloss eine überaus intensive fettige Degeneration der Leber zu finden, welche an Intensität der durch Phosphorvergiftung verursachten nicht nachsteht.

Die durch das Jodoform und das freie Jod verursachte fettige Degeneration der Organe ist schon älteren Autoren aufgefallen, hingegen ist die calcinificirende Wirkung nicht erwähnt, auch bei R. ELBE [1]) nicht (1899), welcher sich zwar eingehend mit den durch das Jodoform bei Kaninchen verursachten Gewebsveränderungen befasste, dessen Vergiftungsversuche jedoch von viel zu kurzer Dauer waren (höchstens 48 Stunden), als dass er den Eintritt der Verkalkung hätte beobachten können.

Aus unseren Ausführungen erhellt, dass die Kupfersalze, ferner das freie Jod sowie das Jodoform die gleichen Verkalkungen in den Nieren hervorrufen (ein Theil derselben auch in der Leber und in anderen Organen), wie sie nach Vergiftungen mit Aloin, Blei, Bismuth und Quecksilberverbindungen schon früher beschrieben worden sind.

Wie ersichtlich sind es hauptsächlich die Salze der schweren Metalle, welche derartige pathologische Veränderungen im Organismus erzeugen; von denselben weiss man übrigens seit lange her, dass sie auch in kleinen Dosen eine deletäre Wirkung auf das Nierenepithel üben. Unter den Metalloiden vermag, wie es scheint, bloss das Jod, vielleicht auch das Arsen Verkalkungen zu erzeugen, während von den organischen Verbindungen bisher nur das Aloin und das Jodoform diejenigen sind, deren calcinificirende Wirkung bekannt ist. Wahrscheinlich ist jedoch hiermit die Reihe der derartig wirkenden Gifte nicht erschöpft und es wird deren Zahl, wenn auch nicht in grossem Maasse, mit der Zeit zunehmen. Dieser Umstand beweist zweifellos, dass die

[1]) R. ELBE, Histologische Untersuchungen über die Veränderungen bei der Jodoform und Arsenintoxication des Kaninchens, Diss., Rostock 1899 p. 32—70.

Behauptung einzelner älterer Autoren, als müsste in gerichtsärztlichen Fällen die diffuse Verkalkung in den Nieren ein wichtiges Beweismittel für bestimmte Gifte (namentlich Quecksilber) werden, eine Uebertreibung war. Als diese Ansicht ausgesprochen wurde, wusste man bloss vom Sublimat, dass es in den Nieren Calcinification bewirkt. Heutzutage hat die Zahl derartig wirkender Mittel eine so grosse Zunahme erfahren, dass wir diese Behauptung dahin reduciren müssen, dass die bei gerichtsärztlichen Obductionen nachweisbare Verkalkung der Nieren oder der Leber bloss als Verdachtsgrund angesehen werden kann für eine bestimmte Gruppe von Giften.

Die Bedingungen der Verkalkung.

Unter diesen Bedingungen ist caeteris paribus die Dauer der Einwirkung die wichtigste. Je chronischer der Verlauf der Vergiftung, um so sicherer und intensiver die Verkalkung der Organe und umgekehrt. Das Quecksilberchlorid ist, wie längst bekannt, — ein par excellence Verkalkung erzeugendes Mittel, trotzdem war die Verkalkung nicht zu entdecken, wenn die Vergiftung nicht wenigstens einige Tage gedauert hat. Bei Kaninchen war nach 24 Stunden noch nicht die Spur der Nierenverkalkung zu finden, nachdem sie 0,1 Quecksilberchlorid bekommen hatten, desgleichen 24 Stunden nach Darreichung von Jod; manchmal konnten wir sogar, wie aus oben mitgetheilten Versuchen folgt, auch 3—4 Tage nach Darreichung entsprechender Dosen Kupfer und Jodoform keine Calcinification finden.

Von wesentlichem Einflusse auf das Zustandekommen der Verkalkungen, insbesondere auf deren Intensität, ist auch die Individualität. Wiederholt hatte ich Gelegenheit Kaninchen zu beobachten, welche unter sonst gleichen Versuchsbedingungen die gleiche Dosis desselben Giftes bekamen und zu gleicher Zeit getödtet wurden; die Verkalkung war jedoch durchaus ungleichartig bei beiden Thieren entwickelt; es kam sogar vor, dass in der Niere des einen Thieres nicht die Spur Kalk gegenwärtig war, während er beim anderen in ziemlicher Quantität vorhanden war. Aehnliche individuelle Unterschiede kommen bei chronischen Vergiftungen oft genug vor; ähnliche Erfahrungen habe ich z. B. mit Bezug auf die Vergiftungen mit chromsauren Kalium und Zucker. Dafür, dass unsere Schlussfolgerungen trotz dieser individuellen Schwankungen auf sicherer Basis ruhen, giebt es nur eine Methode: wir dürfen uns mit ein bis zwei Versuchen nicht begnügen, sondern müssen eine je grössere Zahl von Versuchen vornehmen.

Da die Grundbedingung des Eintritts von Verkalkungen in der Niere durch die Nekrose des Epithels gegeben ist, oder vielleicht, wie ich weiter unten begründen werde, eine histologisch nicht nachweisbare

Störung des Harnausscheidungsvermögen des Epithels: so liegt es nahe, anzunehmen, dass das Nierenepithel verschiedener Thiere nicht die gleiche Resistenz gegenüber irritirenden Giften besitzt, sondern bei manchem etwas früher die Nekrose (und hiermit auch die Retention und Ablagerung des Kalkgehaltes des Blutes in den gewundenen Harnkanälchen) erfolgt, als bei anderen Thieren derselben Species. Als causales Moment kann jedoch auch der Umstand eine Rolle spielen, dass im Blute verschiedener Individuen derselben Species der Ca-Gehalt innerhalb gewisser Grenzen schwankt; offenbar wird bei demjenigen Thiere, in dessen Blute reichlicher Kalksalze enthalten sind, früher die Verkalkung der Nieren selbst in dem Falle erfolgen, falls die Nekrose des Epithels ansonsten bei beiden Thieren den gleichen Grad erreicht hat und sich beide Thiere unter den gleichen Versuchsbedingungen befinden. Zur Begründung dieser theoretischen Voraussetzung erschien es nothwendig, zu untersuchen, ob die Verkalkung nicht rascher bei Thieren erfolgt, bei denen der Ca-Gehalt des Blutes künstlich gehoben wurde, z. B. durch subcutane Einspritzung von Calciumchlorid. In dieser Richtung machte ich folgende Experimente:

a) Versuch. Am 23. März 1900 bekam ein 1660 gr schweres Kaninchen 0,25 gr Jodoform in einer Emulsion von Gummi arab. in den Magen. Bei dieser Tagesdosis ging das Thier am 5. Tage ein; Gewicht des Leichnams 940 gr. Weder in den Nieren noch in der Leber findet sich Calcinification.

b) Versuch. Am 23. März 1900 bekommt ein 950 gr schweres Kaninchen ebensoviel Jodoform per os. Am 25. März ebensoviel Jodoform per os und 0,20 gr Calciumchlorid subcutan. Am 26. März bloss 0,20 gr Calciumchlorid. Am 27. März ebensoviel Jodoform und Calcium. Am 28. März verendet. Gewicht 830 gr. Sectionsbefund: In der Leber ausserordentlich intensive Verkalkung, unter dem Mikroskop ist das ganze Parenchym der Leber mit in verdünnter Salzsäure rasch sich lösenden Kalkmassen bestreut.

Bei demjenigen Thier, welches auch Calciumchlorid bekam, war demnach eine intensive Verkalkung zu finden, während dieselbe in den Organen des ersten Kaninchens überhaupt nicht nachweisbar war, trotzdem das letztere eine viel grössere Menge des calcinificirenden Giftes bekommen hatte. Demnach wird durch die Hebung des Kalkgehaltes des Blutes die Wirkung der calcinificirenden Gifte in hohem Maasse gefördert.

Gegen obigen Versuch b) könnte man jedoch den Einwand erheben, dass die hochgradige Verkalkung durch das Calciumchlorid selbst verursacht worden war, dass demnach bei deren Zustandekommen das Jodoform gar keine Rolle spielte, darum machte ich folgenden neueren Versuch.

a) Versuch. Ein 1510 gr schweres Kaninchen bekommt durch 4 Tage 0,25 gr Jodoform per os und 0,20 gr Calciumchlorid subcutan. Am 5. Tage wird das Thier getödtet. Sectionsbefund: In der Leber ausgedehnte Verkalkung, desgleichen an einer hellerstückgrossen Stelle in der Wand der Harnblase.

b) Versuch. Ein 1275 gr schweres Kaninchen bekommt durch 4 Tage täglich 0,25 gr Jodoform per os, am 5. Tage wird es mittelst Nackenstich getödtet. In der Leber bloss hochgradige Verfettung. Von Verkalkung weder hier, noch in anderen Organen eine Spur.

c) Versuch. Ein 1452 gr schweres Kaninchen bekommt durch 4 Tage täglich 0,20 gr Calciumchlorid subcutan; am 5. Tage wird es mittelst Nackenstichs getödtet, wobei es weder in der Leber noch in den Nieren, noch auch in anderen Organen Verkalkung zeigt.

Dieser Versuch bestätigt neuerdings die oben ausgesprochene Erfahrung, dass die Erhöhung des Kalkgehaltes des Blutes den Eintritt der calcinificirenden Wirkung des Giftes (im gegebenen Falle des Jodoforms) befördert und beschleunigt; aus diesem Versuche ergiebt sich jedoch gleichzeitig, dass die Erhöhung des Ca-Gehaltes des Blutes an sich nicht im Stande ist, Verkalkungen im Organismus zu erzeugen; demnach ist als Grundbedingung des Eintritts der Verkalkungen nicht der percentuelle Kalkgehalt des Blutes, sondern diejenige Functionsstörung resp. Gewebsveränderung anzusehen, welche das calcinificirende Gift in den bestimmten (in erster Reihe den drüsigen) Organen hervorruft.

Der Ca-Gehalt der Niere und Leber bei künstlichen Verkalkungen.

Es erschien uns nothwendig, einen Einblick zu gewinnen in die Frage, bis zu welchem Grade die Menge des Kalkes in Nieren und Leber bei künstlicher Verkalkung gesteigert werden kann. In den Arbeiten älterer Autoren finde ich keine diesbezüglichen Angaben, sowie überhaupt das eingehende Studium der Frage der Verkalkung vom chemischen Standpunkt vernachlässigt worden ist; aus den meisten Arbeiten ist überhaupt nicht ersichtlich, auf Grund welcher Untersuchungen man überhaupt die in den Nieren auftretenden, krystallinisch glänzenden Cylinder als Kalk ansprechen muss; aus dem Verhalten der Cylinder gegen verschiedene Farbstoffe, aus deren Löslichkeit in Essigsäure und Salzsäure kann man, wie leicht ersichtlich, nicht mit Sicherheit auf Kalk schliessen, wie dies mehrere Autoren thun. Dabei können wir uns durch einen ganz einfachen Versuch in der Eprouvette überzeugen, dass in den Organen des vergifteten Thieres der Kalkgehalt ausserordentlich vermehrt ist. Wenn wir nämlich aus der Rinde der

Niere eines beispielsweise mit Aloin chronisch vergifteten Kaninchens ein einige Centigramm wiegendes (linsengrosses) Stück ausschneiden und dasselbe mit 2—3 ccm 20 % Essigsäure in einer Eprouvette eine Zeit lang kochen, so giebt das Filtrat der Flüssigkeit mit oxalsaurem Ammon einen reichlichen Niederschlag, während die Niere eines gesunden Kaninchens mit diesem Reagens keinerlei Trübung giebt.

Eine noch gründlichere Aufklärung erhalten wir jedoch durch die quantitative Bestimmung des Kalkgehaltes in gesunden und verkalkten Organen. Der Kalkgehalt der Nieren (besonders aber der Leber) eines gesunden Kaninchens ist sehr gering. In einem Falle betrug die Menge des aus den Nieren gewonnenen CaO 0,0235 %, in einem anderen 0,0495 %; und aus der Leber erhielt ich 0,0085 % CaO. Demgegenüber enthielt die Niere eines durch 3 Tage mit Aloin behandelten Thieres **6,0012** % CaO, demnach fast 300 Mal so viel. Aus den frischen Nieren eines anderen mit Aloin vergifteten Kaninchens erhielt ich **0,1138** gr CaO, während der Ca-Gehalt der Nieren eines gesunden Kaninchens bloss einige Milligramme beträgt (in einem Versuch erhielt ich 0,0018 gr, in einem anderen 0,0060 gr CaO). Sehr hoch steigt der Kalkgehalt der Nieren auch in dem Falle, wenn wir eine Nekrose des Epithels durch Störung der Blutcirculation bewirken. Bei einem Kaninchen liess ich auf der einen Seite den ganzen Inhalt des Nierenhilus (Arteria, Vena renalis und Ureter) constant unterbunden und tödtete das Thier am 22. Tage; in der Niere der betreffenden Seite fand ich hochgradige Verkalkung; der CaO-Gehalt betrug **0,9632** %. In einem anderen derartigen Fall enthielt die Niere sogar **1,7837** % CaO. Eine ausgesprochene Verkalkung der Leber erhielt ich namentlich nach Jodoformvergiftung; bei einem Kaninchen, welches 8 Tage lang lebte (in vergiftetem Zustande), betrug der CaO-Gehalt der Leber **0,9486** %. In der Leber eines mit Aloin vergifteten Thieres fand ich **0,0176** % CaO, demnach viel weniger als bei dem mit Jodoform vergifteten Thier, aber noch immer bedeutend mehr wie in der Leber eines gesunden Thieres.

Ueber die quantitative Bestimmung des Kalkgehaltes in Organen von grösserem Umfang.

Anfangs bestimmte ich den Kalkgehalt in gewohnter Weise aus der Asche der getrockneten, entfetteten und verbrannten Organe. Wer sich jedoch mit derartigen Bestimmungen befasst hat, wird sich genügend über die Langwierigkeit und Schwerfälligkeit dieses Verfahrens aufgehalten haben. Daher ist es leicht verständlich, dass ich bestrebt war, ein anderes, zweckmässigeres, rascher zum Ziele führendes Verfahren zu finden. Nach vorausgegangenen Versuchen überzeugte ich mich, dass

zur Bestimmung des Kalkgehaltes der Organe das in der gerichtlich-chemischen Praxis zur Bestimmung anorganischer Gifte gebräuchliche Babo-Fresenius'sche Verfahren sehr gut verwendbar ist. Es ist nicht am Platze, das Verfahren hier in allen seinen Details zu beschreiben, da dasselbe ohnehin jedem Lehrbuch der gerichtlichen Chemie leicht zu entnehmen ist.[1]) Bloss einige Modificationen möchte ich hier erwähnen, welche man während der Zerstörung der Organe mit Nutzen verwerthen kann. Diese Modificationen stammen von Felletár: obwohl dieselben auf den ersten Blick geringfügig zu sein scheinen, können wir uns doch bei einiger Uebung von deren Wichtigkeit überzeugen.[2]) Jahre hindurch hatte ich täglich Gelegenheit, die Zweckmässigkeit dieser Modificationen zu erfahren, darum erachte ich es als angezeigt, dieselben in ihren Hauptzügen mitzutheilen.

Der grösste Nachtheil des Babo-Fresenius'schen Verfahrens ist der Umstand, dass das Verhältniss der zur Zerstörung der Organe nothwendigen Stoffe, nämlich der Salzsäure und des Kaliumchlorat, kein bestimmtes ist. Infolgedessen ist dasselbe dem Belieben des Laboranten anheimgestellt und wird nach jeder Oxydation der Salzsäure- und Kaliumchlorid-Gehalt der nach der Zerstörung des Organs gewonnenen Flüssigkeit ein anderer sein. Fresenius fügt Weiteres während der Erwärmung im Wasserbade das Kaliumsalz (in Dosen von 0,5—2,0 gr) der salzsäurehaltigen Flüssigkeit hinzu, wobei das Kaliumchlorat mit Zischen und Schäumen zersetzt wird und der grösste Theil des entstehenden Chlors unbenützt verdampft, sodass fortwährend neue Dosen von Kaliumchlorat der Flüssigkeit hinzugefügt werden müssen, damit die Zerstörung eine vollkommene sei. Begreiflicher Weise wird namentlich in den Händen eines weniger geübten Experimentators unter solchen Umständen die Menge des Kaliumchlorids in der Flüssigkeit ausserordentlich vermehrt und es kann während der zur Austreibung des Chlors vorgenommenen Eindampfung eine veritable concentrirte Salzlösung entstehen, welcher Umstand die vollständige Abscheidung anderer, in minimalen Mengen vorhandener anorganischer Salze und Metalle möglicherweise ganz vereiteln kann.

Felletár hilft diesen Uebelständen derart ab, dass er 1. zur Oxydation eine Salzsäure von 1,08 specifischem Gewicht benützt, 2. auf die aus Magen, Darm und deren Inhalt bestehenden frischen Leichentheile eine, mit deren Gewicht übereinstimmende oder 1 $^1/_2$ Mal grössere Menge Salzsäure giesst; mehr consistente parenchymatöse Organe (Leber, Nieren) oxydirt er mit der zwei bis fünffachen Menge Salzsäure ihres Eigengewichtes. (In den weiter unten mitzutheilenden Analysen wurde

---

1) S. Otto, Anleitung z. Ausmitt. der Gifte, 7. Aufl. 1896 p. 166.

2) Das Verfahren ist (nur im ungarischen) ausführlich publicirt im Magyar chemiai folyóirat 3. Jahrgang Beilage p. 120.

der Ca-Gehalt der Knochen auf die gewohnte Weise aus deren Asche bestimmt. FELLETÁR erwähnt, dass bei seinem Verfahren auch die Knochen stets vollkommen aufgelöst werden. Diesbezüglich verfüge ich über keinerlei persönliche Erfahrung, doch halte ich es selbst für wahrscheinlich, dass ich statt des langwierigen Veraschungsverfahrens mit Vortheil die Oxydation mittelst Kaliumchlorat hätte gebrauchen können.)

3. Es ist so viel chlorsaures Kalium zu nehmen, dass auf 100 gr Salzsäure (mit einem specifischen Gewicht von 1,08) 6 gr chlorsaures Kalium fallen. 4. Die Salzsäure und das chlorsaure Kalium sind noch vor der Erwärmung, beide auf ein Mal und gleichzeitig den verkleinerten Organen hinzufügen; das Wasserbad fangen wir erst später, dann an zu erwärmen, nachdem die Organe und die Salzsäure enthaltende Porzellanschale bereits auf das Wasserbad gelegt worden war. Da die Leber zu den schwer oxydirbaren Organen gehört, erachtete ich es als zweckmässig, dieselbe vor der eigentlichen Oxydation mit dem Gemenge von Salzsäure und chlorsaurem Kalium durch einige Stunden kalt stehen zu lassen und erst nachher zu erwärmen. Bei diesem Verfahren war schon vor der eigentlichen Oxydation der grösste Theil der Leber unter der Einwirkung des allmählich frei gewordenen Chlors zerstört. Zweifellos könnte man auch zur Zerstörung der Knochen dieses Gift mit Vortheil benutzen.

Wenn wir die Menge der Salzsäure und des Kaliumsalzes in obigem Verhältniss zum Gewicht der Organe nehmen, so ist es nicht nöthig, während der Oxydation chlorsaures Kalium hinzuzufügen, wodurch die Ueberhandnahme des Kaliumchlorid in der Flüssigkeit vermieden wird. Es kann zwar vorkommen, dass einzelne Stücke schwerer oxydirbarer Organe, z. B. der Leber, wenn insbesondere die Verkleinerung nicht mit gehöriger Sorgfalt geschah, oder wenn wir nicht genügend Salzsäure hinzugefügt haben, der Oxydation widerstehen und ihre braune Farbe beibehalten. Dies wird am ehesten dann vorkommen, wenn wir eine grosse Masse des Organs oxydiren. In solchen Fällen ist es zweckmässig, diese nicht zerstörten Organtheile mittelst eines Glaslöffels herauszufischen und in einer kleineren Porzellanschale verrieben dieselben in die Flüssigkeit zurückzugeben, oder, falls sich in derselben nicht mehr genug Chlor entwickelt, in der kleineren Schale auf die beschriebene Weise zu oxydiren und die gewonnene Lösung der ursprünglichen hinzuzugiessen.

Bei diesem Verfahren ist die Zerstörung eines 300 bis 400 gr schweren Organs binnen einer Stunde beiläufig beendigt. Es ist demnach in unvergleichlich kürzerer Zeit zu weiterer Aufarbeitung hergerichtet, wie beim Veraschen.

4. Nach der Oxydation wird die Flüssigkeit filtrirt und ausgewaschen. Die Menge des Waschwassers wird so gewählt, dass das Ge-

wicht des gesammten Filtrates um 0,7—0,8 Gewichtstheile höher sei als das Gewicht der ursprünglich verbrauchten Salzsäure, wobei auf je 100 gr Salzsäure 76 gr Wasser fallen; wenn wir z. B. zur Oxydation 300 gr Salzsäure verwendeten, so wird das Filtrat 300 + (3 × 76) = 528 gr betragen. Bei diesem Verfahren wird das Filtrat durchschnittlich 6 % Salzsäure enthalten.

Im Filtrat wurde das Ca-Gehalt nach dem gewöhnlichen Verfahren (Uebersättigung mit Ammoniak, schwache Ansäuerung mit Essigsäure, Niederschlagen mit oxalsaurem Ammonium) bestimmt.

Mikroskopische Untersuchung mineralischer Deposita verkalkter Organe.

Bei Untersuchung der Wirkung calcinificirender Gifte richtete ich meine Aufmerksamkeit hauptsächlich auf die Leber und die Nieren. Ich bin mir dessen wohl bewusst, dass es angezeigt gewesen wäre, auch andere Organe, namentlich diejenigen zum Gegenstand einer Untersuchung zu wählen, in welchen auch idiopathisch häufig Kalkablagerungen vorkommen (Gefässwand, Hirnhäute, Lymphdrüsen u. s. w.); mit Rücksicht auf das ohnehin umfassende Material dieser Arbeit musste ich jedoch von der eingehenden Untersuchung anderer Organe absehen.[1]) Mit Berufung auf obige Versuchsprotokolle möchte ich nur so viel bemerken, dass ich in einigen Fällen auch in der Schleimhaut des Magens und in der Wand der Harnblase Verkalkungsherde fand; zur Entscheidung der Frage, ob dieselben durch Giftwirkung entstanden waren, stellte ich jedoch keine weiteren Untersuchungen an.

a) Verkalkung in den Nieren.

Die bisherigen Forscher (Litten, Neuberger u. s. w.) erwähnen bloss der Niere als eines Organs, in welchem eine periodische Unterbrechung der Circulation oder die Wirkung mancher Gifte einen Kalkinfarkt hervorzurufen vermag. In beiden Fällen treten ganz identische Veränderungen in den Nieren auf, welche, falls das Thier nach der Unterbindung oder Vergiftung noch lange genug gelebt hat, sehr augenfällig sein können. Auf Tafel VII ist die verkalkte Niere (Fig. 1 b u. c) eines mit Aloin vergifteten Kaninchens im Vergleich zu der eines normalen Thieres (Fig. 1 a) zu sehen. Man sieht, dass die verkalkte Niere eine unbestimmte graugelbe Farbe hat und blutleer ist, so dass man gleichsam an

[1]) Neben der Untersuchung der Blutgefässe wäre namentlich die Untersuchung der Schleimhaut des Darms von Interesse gewesen, welchem, wie es scheint, eine hervorragende Rolle bei Abscheidung des Ca des Organismus zufällt, wie dies die Untersuchungen von Rüdel, Rey u. A. beweisen.

die Farbe macerirter Organe erinnert wird; auf der Schnittfläche ist Rinden- und Marksubstanz nicht scharf begrenzt, an der äusseren Oberfläche sind ferner winzige, stecknadelstichgrosse und grössere, im Vergleich zum Grunde lichter gefärbte Erhebungen zu sehen, wodurch die ganze Oberfläche der Niere das Bild einer blassen Marmorirung erhält. Ich bemerke jedoch, dass diese Beschreibung nur für das stark verkalkte Organ zutrifft und nach Vergiftungen selten genug vorkommt, weil das Thier in der Regel früher zu Grunde geht. Eine solche stark verkalkte Niere knirscht beim Aufschneiden, nach Unterbindung der Nierenschlagader kann sogar die Calcinification, wie Litten erwähnt, so intensiv sein, dass die Niere grauweiss wird, beim Anschneiden wird das Rasirmesser schartig und beim Daraufschlagen auf die Niere hört man einen Ton, wie wenn man auf einen Stein aufschlagen würde. Mit Rücksicht auf die grosse Differenz, welche mit Bezug auf den Kalkgehalt zwischen der unterbundenen und der normalen Niere besteht, halte ich es für zweifellos, dass die Verkalkung der unterbundenen Niere schon beim lebenden Thier mit Hülfe der Röntgen-Strahlen zu diagnosticiren ist; bei zwei Thieren machte ich auch in dieser Richtung Durchleuchtungsproben; das Resultat war ein negatives, weil — wie die Section ergab — gerade bei diesen Thieren die Verkalkung eine sehr geringe war.

Was das mikroskopische Bild der Kalkablagerungen betrifft, wurde dasselbe schon von den älteren Autoren erschöpfend studirt und ich meinerseits habe nicht viel hinzuzufügen; darum gebe ich hier nur eine kurze Beschreibung desselben. Ich muss betonen, dass die Verkalkungen in ganz gleicher Form sowohl nach der Unterbindung der Nierenschlagader als nach den verschiedenen Vergiftungen auftreten; zwischen beiden bestehen bloss graduelle Unterschiede, indem der Kalk nach Vergiftungen in der Regel bloss in den gewundenen Harnkanälen der Rindensubstanz abgelagert wird, während nach Unterbindung der Arteria renalis, falls das Thier lange genug am Leben bleibt, oft noch das Epithel der geraden Kanäle und die Glomeruli, wie dies auch Litten hervorhebt, verkalken.

An der Schnittfläche der verkalkten Nieren fallen in der Rindensubstanz oft schon bei makroskopischer Betrachtung die grauweissen Streifen auf, welche den Kalkinfarkt der gewundenen Kanäle verrathen. Bei mikroskopischer Untersuchung nicht gefärbter Schnitte sehen wir diesen Stellen entsprechend mineralisch glänzende, von der farblosen Umgebung durch ihre graue, opake Schattirung sich abhebende Gruppen unregelmässig vieleckiger, winziger Krystalle mit gebrochenen Rändern, oder längere cylindrische Gebilde, welche deutlicher sichtbar werden, wenn wir auf den Schnitt verdünnte Kalilauge träufeln. An gefärbten Schnitten (s. Taf. VII Fig. 2, welche die Niere eines mit Kupfersulfat vergifteten Kaninchens darstellt) sieht man, dass die Cylinder im Gewebe

der Rindensubstanz zerstreut sind, welch letztere während des Schneidens in der Umgebung der Krystalle in der Regel einreisst. Die Cylinder sind zumeist, entsprechend dem Verlauf der Kanäle leicht gekrümmt, ihre Längsachse ist in der Regel gegen die Marksubstanz gerichtet, doch giebt es auch solche (s. im oberen Theil der Abbildung), welche während des Schneidens aus ihrer ursprünglichen Lage weggerückt sind und im Gewebe quer zu liegen kamen. In der Mitte manchen Cylinders sind zahlreiche schwarze Körner zu sehen; diese Pigmentkörner sind meines Dafürhaltens wahrscheinlich nichts Anderes als zerstörter Blutfarbstoff. Sehr häufig konnte ich nämlich die Beobachtung machen, dass die Gifte, welche ich benützte, Nierenblutungen erzeugen, sodass in manchem Falle die Blutcylinder in ungeheuren Mengen in den gewundenen Harnkanälen erscheinen (s. die oben beschriebenen Versuche). Wahrscheinlich ist es das aus diesen Blutcylindern zurückgebliebene Pigment, welches den centralen Theil der Kalkmassen dunkel färbt.

Die Kalkcylinder treten am gefärbten Schnitt sehr stark hervor, theils wegen ihrer von der Umgebung stark abweichenden Lichtbrechung, theils, weil das benachbarte Gewebe sich stark färbt, wodurch die Cylinder gleichsam hervorzutreten scheinen, aus der Ebene des Schnittes. Die Cylinder selbst färben sich übrigens nicht gleichmässig; manche werden viel stärker gefärbt, was wahrscheinlich darin seine Erklärung findet, dass letztere in grösserer Menge noch nicht verkalkte organische Bestandtheile enthalten.

Bereits oben habe ich erwähnt, dass sich die Verkalkung fast ausnahmslos auf die Rindensubstanz beschränkt; selten kommt es vor, dass wir auch in den geraden Kanälen der Marksubstanz Cylinder finden, welche übrigens kleiner sind und nicht massenhaft, sondern bloss zerstreut, einzeln in den Harnkanälen auftreten, sodass man den Gedanken fasst, dass diese Cylinder nicht an Ort und Stelle in den geraden Harnkanälen gebildet worden sind, sondern dass sie aus der Rindensubstanz mit dem Harnstrom hingebracht worden sind. Es taucht die Frage auf, warum gerade die Rindensubstanz und die gewundenen Harnkanälchen diejenigen Theile der Niere sind, welche in erster Reihe der Verkalkung unterliegen. Wahrscheinlich kommen hier zwei Gründe in Betracht; erstens dass die Rindensubstanz sowohl gegen Circulationsstörungen (Unterbindung der Art. renalis), als auch gegen toxische Wirkungen viel empfindlicher ist als die Marksubstanz der Nieren, was leicht begreiflich ist, weil ja die Rindensubstanz hauptsächlich die Drüsenfunction der Niere leistet und hier der grösste Theil der secretorischen Elemente gelegen ist, welche sich fortwährend in reger Leistung befinden und eine lebhafte Blutcirculation sowie reichliche Ernährung erfordern, sodass auch jede nur kurze Zeit andauernde, vorübergehende Störung der letzteren zu einer Abweichung der Kalkausscheidung von der Norm

führt und die Kalksalze, als die ohnehin am schwersten löslichen Salze des Blutes in den Epithelzellen niedergeschlagen werden. Bekanntlich sind auch andere Drüsen, z. B. das Pankreas ausserordentlich empfindlich gegen Circulationsstörungen. Begreiflicherweise wird sich die Rindensubstanz gegenüber toxischen Stoffen, gegenüger Giften, welche eine grosse chemische Verwandtschaft zum Eiweiss besitzen, wie z. B. die schweren Metalle, Jod u. s. w., demnach gegenüber Agentien, welche in den parenchymatösen Organen eine starke lokale Wirkung üben, noch empfindlicher verhalten. Beim Studium zahlreicher, auf die Nieren wirkender Gifte hatte ich Gelegenheit zu erfahren, dass dieselben in den gewundenen Harnkanälen sehr schwere Veränderungen erzeugten, und gleichzeitig die geraden Kanäle der Marksubstanz intact blieben.

Dies dürfte die eine Ursache dessen sein, dass sich die Verkalkung in der grossen Mehrzahl der Fälle ausschliesslich auf die Rindensubstanz beschränkt. Doch spielt hier wahrscheinlich auch der Umstand eine Rolle, dass die Kalkausscheidung in der Rindensubstanz bezw. in den gewundenen Harnkanälen erfolgt. Ich hebe hervor, dass ich dies nur mit Wahrscheinlichkeit behaupte, denn ich hatte aus verschiedenen, äusseren Gründen noch keine Gelegenheit, die Lösung dieser auch physiologisch wichtigen Frage mittels Thierversuche zu stützen; ich glaube jedoch, dass man mittels der weiter unten zu erwähnenden, mikrochemischen Farbenreactionen des Kalkes auch diese Frage in exacter Weise an Nieren wird lösen können, welche mit Calciumphosphat- oder Albuminatlösung durchströmt worden sind. Ich bin mir wohl bewusst dessen, dass obige auf den Ort der Kalkausscheidung bezügliche Behauptung nicht übereinstimmt mit der Secretionstheorie von Heidenhain; — er verlegt die Ausscheidung des Wassers und der Salze in die Glomeruli —; soviel steht jedoch fest, dass derzeit auch seine Theorie nicht als in jeder Richtung befriedigend angesehen werden kann, wie dies auch Tigerstedt (in seinem Lehrbuch der Physiologie [1897], p. 374) näher ausführt.

Mit Bezug auf die Stelle der Kalkablagerung besteht ein wesentlicher Unterschied zwischen vergifteten Nieren und zwischen Nieren mit unterbundener Arterie. In letzteren können, vorausgesetzt, dass das Thier lange genug nach der Unterbindung am Leben geblieben ist, nicht bloss das Epithel der gewundenen Kanäle sondern auch die Glomeruli und die Marksubstanz einer Verkalkung unterliegen. Dies ist durchaus begreiflich, denn die andere Niere solcher Thiere ist gesund und vermag die unterbundene Niere vollkommen zu ersetzen, sodass ein solches Thier ungestört beliebig lange fortleben kann, und Zeit genug bleibt, damit das Parenchym der unterbundenen Niere in allen Theilen absterbe und sich in ihr der Kalk ablagere. Demgegenüber greift die toxische Substanz bei vergifteten Thieren beide Nieren in gleicher Weise an, sodass in kurzer Zeit so schwere Störungen der Harnaus-

scheidung folgen, dass das Thier zu Grunde geht, bevor das Gewebe der Niere in allen Theilen verkalken kann. Es ist mit anderen Worten bei vergifteten Thieren zur Entwicklung hochgradiger Verkalkung nicht genug Zeit vorhanden.

b) Chemische Untersuchung der Kalkdeposita.

In den bisherigen Arbeiten finde ich keine befriedigenden chemischen Angaben darüber, woraus denn eigentlich die in den Nieren auftretenden cylindrischen Massen bestehen. LITTEN z. B. sagt in seiner sonst sehr eingehenden und mit scharfem Urtheil geschriebenen Publikation bloss Folgendes: „Diese Massen blieben stehen und traten sogar noch deutlicher hervor, wenn man das Präparat mit starker Kalilauge behandelte, verschwanden aber theilweise unter Gasentwicklung, wenn man Essigsäure, gänzlich, wenn man Salzsäure längere Zeit darauf einwirken liess. Bei Anwendung von Hämatoxylin und schwach alkoholischer Purpurinlösung färbten sie sich intensiv blau resp. roth, indem sich die betreffenden Lackverbindungen bildeten. Es kann mithin keinem Zweifel (?) unterworfen sein, dass wir es mit kohlen- und phosphorsaurem Kalk zu thun haben, welche sich mit der organischen Grundsubstanz der Cylinder zu einem Kalkalbuminat verbunden hatten. Ob diese „Kalkcylinder“ ausser den Kalksalzen noch andere knochen-erdige Bestandtheile (namentlich Magnesiasalze) enthielten, konnte mit Sicherheit nicht festgestellt werden.“

Auf den ersten Blick ist ersichtlich, dass in dieser Beschreibung weder die chemische Reaction des Calcium, noch die des Phosphors gegeben ist, und darum erschien es nothwendig, die Cylinder einer genauen Untersuchung zu unterwerfen.

Soviel ist gewiss, dass die Cylinder hauptsächlich aus Kalk bestehen, denn wenn wir — wie oben erwähnt — die Niere oder die aus ihr bereiteten ungefärbten Schnitte mit Wasser auswaschen, mit Essigsäure extrahiren, z. B. einige Schnitte mit einem Gemisch von 3 ccm Wasser + 2 Tropfen 20% Essigsäure in einer Eprouvette kochen und filtriren, so giebt das Filtrat mit oxalsaurem Ammon, vorausgesetzt, dass die Verkalkung hochgradig genug war, einen starken Niederschlag. Die Niere eines normalen Kaninchens giebt diese Reaction nicht. Der essigsäurehaltige Extract giebt auch eine intensive Molybdensäurereaction, demnach ist auch Phosphorsäure in grosser Menge vorhanden. Wir müssen daher annehmen, dass die Hauptmasse der Cylinder aus phosphorsaurem Kalk besteht. In verdünnten Säuren, auch in den allerschwächsten, lösen sich die Cylinder, wenn auch sehr langsam, jedoch vollständig auf; daher darf man die sauer reagirenden fixirenden oder färbenden Substanzen bei Untersuchung verkalkter Organe nicht anwenden; ich beobachtete z. B., dass das Formalin die Cylinder vollkommen

löst. Ich machte sogar die auf den ersten Blick paradox erscheinende Erfahrung, dass aus Schnitten, welche Tage lang in Wasser lagen, der Kalk ganz in Lösung gegangen war. Mit Rücksicht auf diesen Umstand konnte man daran denken, dass man auf Grund der Löslichkeit der Cylinder werde entscheiden können, mit welcher Phosphorsäureverbindung des Calcium wir es zu thun hätten. Das Calcium bildet nämlich mit dem Phosphor viererlei Salze: das zweifach saure Kalkphosphat $= Ca(H_2PO_4)_2H_2O$; das einfach saure Salz $= CaHPO_4$; das normale Phosphat $= Ca_3(PO_4)_2$ und die basischen Phosphate, welch letztere unlöslich sind. Mit Rücksicht auf die Löslichkeit der Cylinder nach längerem Stehen in Wasser lag es nahe anzunehmen, dass dieselben aus zweifach saurem Phosphat bestehen, welche Verbindung verhältnissmässig am leichtesten in Wasser löslich ist, (nach ERLENMEYER in 700 Theilen kalten Wassers), doch ist das normale Phosphat, welches hier am meisten in Betracht kommt, wenn wir es auch gewöhnlich als schlechtweg unlöslich bezeichnen, doch nicht absolut unlöslich [1]), dabei zerfällt es bei Berührung mit Wasser leicht in zweifach saures Phosphat und zu basischem Salz. Die blosse Löslichkeit in Wasser bietet daher keine genügend sichere Basis zur Entscheidung dessen, mit welchem phosphorsauren Salze wir es zu thun haben. Vielleicht könnte man zur Lösung dieser Frage das Verhalten der Kalkphosphate gegen Lakmus verwenden, indem das zweifach saure Phosphat diesem Farbstoff gegenüber eine saure, das einfach saure und das normale Salz eine alkalische Reaction zeigt.[2]) Da es mir nicht gelang zur sicheren Entscheidung der Frage aus Kaninchennieren genug Kalksalze zu gewinnen, stellte ich in dieser Richtung keine weiteren Untersuchungen an. Es lag nahe daran zu denken, dass diese Frage mit Hülfe einer quantitativen, chemischen Analyse leicht zu lösen wäre, indem man aus dem wechselseitigen Verhältniss zwischen Calcium und Phosphorsäure bestimmt, welches Kalkphosphat in Rede steht. Ich stellte in dieser Richtung Versuche an, indem ich die verkalkte Niere gründlich zerstückelte, einige Male mit destillirtem Wasser auswusch (behufs Entfernung des Blutes, beziehungsweise des im Blute enthaltenen Ca), sodann mit sehr verdünnter Essigsäure durch 12 Stunden stehen liess, filtrirte, im Wasserbade eindampfte (wobei die organischen Theile ausgeschieden wurden), nach der Abkühlung mit Wasser verdünnte und in der filtrirten Lösung den Kalk und die Phosphorsäure auf die gewohnte Weise bestimmte.[3]) In der Niere,

---

[1]) Nach NEUBAUER-VOGEL löst sich 0,01 gr in einem Liter Wasser; Alkalien und organische Stoffe steigern die Löslichkeit.

[2]) NEUBAUER-VOGEL, Analyse des Harnes, 1898 p. 29.

[3]) Es wäre ein Fehler, diese Bestimmung an der veraschten Niere vorzunehmen oder die Niere nach dem Verfahren von BABO-FRESENIUS zu oxydiren; weil hierbei die im Eiweiss der Niere enthaltene Phosphorsäure ein Plus geben würde. Daher kam es, dass ich in einem Falle in der

deren Gewicht 4,80 gr betrug, fand ich 0,0611 gr Ca und 0,0784 gr Phosphorsäure, während der gefundenen Calciummenge, wenn die Cylinder aus reiner $Ca_3(PO_4)_2$ bestünden 0,0960 gr PO_4 entsprochen hätte. Aus diesem Versuch erhellt demnach, dass die Nierencylinder nicht aus reinem phosphorsauren Kalk bestehen, sondern es ist das Ca noch mit irgend einem anderen Säureradical verbunden. Ich halte es für wahrscheinlich, dass ein Theil des Calciums als Albuminat gebunden ist.

Mehrere Autoren erwähnen, dass wenn man unter dem Mikroskop auf die Cylinder verdünnte Säuren träufelt, Gasbildung eintritt, und darum sehen sie dieselben nicht als aus reinem phosphorsaurem Kalk bestehend an, sondern sie nehmen auch die Gegenwart von Kreide an.

Während meiner zahlreichen Versuche habe ich beim selben Verfahren niemals die Entwicklung von Gasblasen beobachtet, darum muss ich auf Grund meiner eigenen Beobachtungen die Existenz der Kalkcarbonatcylinder leugnen, oder es muss deren Vorkommen zumindest nur ausnahmsweise zu registriren sein.[1])

Magnesiumsalze konnte ich in keinem einzigen Falle im sauren Extract der verkalkten Nieren, oder in den Plaques der verkalkten Aorta nachweisen.

c) Methoden der Färbung.

Schon Paltauf (1888) erwähnt, dass die Kalkdeposita im Initialstadium der Nierenverkalkung leicht der Aufmerksamkeit entgehen. Dies kann auch ich meinerseits bestätigen. Es schien daher angezeigt, Methoden der Färbung zu suchen, mittelst deren auch die kleinsten in der Niere auftretenden Kalkkörnchen scharf darstellbar sind, denn die gegenwärtig gebräuchlichen Färbungsmethoden mit Hämatoxylin oder (nach Gottschalk) mit Pikrokarmin-Gentianaviolett besitzen bei Weitem nicht die nöthige Empfindlichkeit. Mein Streben war gleichzeitig, eine Methode der Färbung zu finden, welche gleichzeitig als mikrochemische Reaction des Kalkes, beziehungsweise des Kalkphosphats, verwendbar wäre, ohne dass die Gestalt der Kalkcylinder oder Kalkkörner im Geringsten geändert würde. Nach langwierigem Suchen gelang dies vollkommen.

Bei diesen Untersuchungen wurde die grösste Schwierigkeit durch

---

Asche der Niere um 8 % mehr Phosphorsäure fand, als dem Ca theoretisch entsprochen hätte, wenn die Kalkcylinder aus $Ca_3(PO_4)_2$ bestünden.

[1]) Mit Bezug auf andere pathologische Verkalkungen verhält sich die Sache, wie es scheint, anders. Ich wenigstens fand in der Wandung jeder verkalkten Aorta, welche ich einer Untersuchung unterzog, neben reichlichem phosphorsaurem Kalk, auch beträchtliche Mengen von Calciumcarbonat. Für die Aorta passt demnach die ältere statt des Wortes Verkalkung gebräuchliche Bezeichnung: Verkreidung, nicht jedoch für die Nieren.

den Umstand bedingt, dass derzeit nicht eine einzige Farbenreaction des Calcium bekannt ist, nicht eine einzige zumal, bei welcher die Anwendung von Säuren zu vermeiden wäre. Nun müssen wir aber der Anwendung selbst verdünnter Säuren ganz entsagen, wenn wir die Kalkcylinder so färben wollen, dass sie in natürlicher, unveränderter Gestalt in situ verbleiben.

Im Verfolge meiner Untersuchungen gelang es mir, eine Farbenreaction zu finden, welche ohne Anwendung von Säuren den Nachweis geringer Spuren des Calcium sowohl in vitro, als auch in den Geweben ermöglicht. Bereits vor Jahren machte ich nämlich die Erfahrung, dass wenn man zu gewöhnlichem Leitungswasser in bestimmter Proportion Gerbsäure und etwas Natron- oder Kalilauge hinzufügt, die ganze Flüssigkeit blau wird. Die Reaction gelingt mit dem hiesigen Leitungswasser dann am leichtesten, wenn wir beispielsweise 10 ccm Wasser mit einem Tropfen Lauge alkalisch machen und sodann 5—10 mgr Gerbsäure in Substanz im Wasser auflösen. Das Wasser nimmt eine schöne lichtblaue Farbe an, welche jedoch nicht constant ist, sondern nach längerem Stehen in's Grünliche, schliesslich in's Gelbbraune übergeht, gleichzeitig bildet sich ein Niederschlag. Eine sehr verdünnte Calciumchlorid- und Hydroxydlösung verhält sich in gleicher Weise, woraus folgt, dass die Reaction durch das Calcium selbst, nicht durch das mit demselben verbundene Säureradical bedingt wird. Die zweifellos richtige Erklärung dieser Reaction lautet dahin, dass sich basisches Calciumtannat bildet, welches eine blaue Farbe besitzt und als solches bereits vor längerer Zeit beschrieben worden ist. Da der Reaction der Nachtheil anhaftet, dass sie nur in dem Falle schön ausfällt, wenn wir das angegebene Verhältniss der Gerbsäure zum Calcium genau einhalten, unterzog ich auch die der Gerbsäure verwandten Verbindungen einer Untersuchung, um mich zu überzeugen, ob dieselben nicht eine ähnliche Farbenreaction mit dem Ca geben. In der That fand ich, dass auch das Pyrogallol mit dem Calcium eine ähnliche, jedoch nicht hellblaue sondern veilchenblaue basische Verbindung bildet, welche jedoch in einem wässerigen Medium sehr rasch zerstört wird und in's Gelbbraune übergeht. Diese Zerstörung wird wahrscheinlich auch durch organische Stoffe gefördert, denn die Kalkcylinder färben sich in den verkalkten Organen stets nur mit dieser braunen Farbe, falls wir denselben alkalisches Pyrogallol hinzufügen. Die Reaction ist übrigens in der Eprouvette am besten derart ausführbar, dass wir einige Milligramme Pyrogallol in einem Cubikcentimeter destillirten Wassers auflösen, dann mit einem Tropfen verdünnter Natronlauge, oder noch besser mit Ammoniak alkalisch machen und sodann in die Mischung 8—10 ccm verdünnter Kalklösung (z. B. Kalkwasser) giessen. Diese Reaction ist sehr empfindlich, sodass 0,0001 gr Calcium dieselbe (auf einer Porzellanfläche) noch deutlich giebt.

Diese Pyrogallolreaction ist sehr geeignet zum Nachweis des Kalks in den Organen. Die Schnitte können folgendermaassen gefärbt werden: 1 gr Acidum pyrogallicum wird in 40 gr Wasser gelöst, der Lösung wird 0,5 gr Natriumhydroxyd in Substanz hinzugefügt, worauf die Lösung braun wird. Die auf Kalk zu untersuchenden Schnitte werden für 5 Minuten in diese Flüssigkeit gebracht, dann herausgenommen und mit destillirtem Wasser gewaschen. Dadurch wird der Farbstoff aus den Geweben fast vollkommen ausgewaschen, während sich die Kalkcylinder intensiv braun färben, welche Farbe nach mehrtägigem Stehen in's Schwarzbraune übergeht.

Zum Nachweis des Kalks, beziehungsweise Kalkphosphats, bot sich mir jedoch noch ein anderes Reagens. Wenn wir nämlich die Krystalle von phosphorsaurem Calcium mit einer Silbernitratlösung abspülen, so färben sich dieselben, obwohl wir dieselben als im gewöhnlichen Sinne in Wasser unlöslich betrachten, gelb. Von dieser Erfahrung ausgehend, stellte ich auch an verkalkten Organen Versuche an, wobei ich fand, dass, wenn man die Schnitte in verdünnte (1—5 %) Silberlösung legt, die Cylinder alsbald eine gelbe Farbe annehmen. Besonders deutlich ist diese Gelbfärbung in einem verdunkelten Gesichtsfeld und bei Betrachtung mit freiem Auge sichtbar. Diese Farbenveränderung stammt daher, dass gelbes phosphorsaures Silber entsteht, was auch durch den Umstand bewiesen wird, dass bei Zugabe verdünnter Salpetersäure die gelben Stellen wieder entfärbt werden. Mit Hülfe dieser mikrochemischen Reaction kann demnach das phosphorsaure Calcium als solches auch in Spuren in den Organen nachgewiesen werden. Die gelbe Farbe der verkalkten Stellen (Cylinder) ist jedoch nicht beständig, sondern übergeht alsbald in's Graue und schliesslich in's Dunkelschwarze, weil das phosphorsaure Silber an den betreffenden Stellen reducirt worden ist. In dieser Beziehung verhält sich das Calciumphosphat der Organe anders, als wenn dasselbe in vitro mit Silbernitrat abgespült wird. Das im letzteren Falle gebildete Silberphosphat behält nämlich Tage lang seine schöne gelbe Farbe, ohne dass unter Einwirkung des zerstreuten Lichtes auch nur die Spur einer Reduction wahrnehmbar wäre. Ich fand jedoch, dass die Reduction alsbald eintritt und nach längerem Stehen das Silbersalz ganz schwarz wird, wenn man das reine Silberphosphat mit Harn, insbesondere mit eiweisshaltigem Harn oder mit einer verdünnten Hühnereiweisslösung begiesst. Wir müssen daher annehmen, dass in den verkalkten Cylindern ausser dem Kalkphosphat in kleinerer Quantität auch organische Bestandtheile (Albuminate?) enthalten sind und dass diese die Schwarzfärbung des Silberphosphats bedingen.

Diese Silberreaction stellt den in die Gewebe eingelagerten Kalk sehr scharf dar, weil auch die kleinsten Kalkkörnchen durch denselben kohlschwarz gefärbt werden. Zur Färbung der Schnitte benutzte ich in

der Regel 5 % Silbernitratlösung, in welcher ich dieselben 5 Minuten lang liegen liess, sodann wusch ich dieselben mit destillirtem Wasser gut ab und fixirte sie auf gewohnte Weise. Auf Taf. VII Fig. 3 (welche die Niere eines mit Cupr. sulfur. vergifteten Pferdes darstellt) sind die, die gewundenen Harnkanälchen ausfüllenden, mit Silbernitrat gefärbten Kalkphosphatcylinder gut zu sehen.

Nicht bloss die in der Niere vorkommenden Kalkcylinder, sondern alle, an jeder anderen Stelle des Organismus nicht bloss infolge von Vergiftung sondern aus beliebigen anderen Gründen gebildeten Kalkherde geben diese Silberreaction; demnach ist es zweifellos, dass die Hauptmasse dieser Kalkdeposita auch stets vom phosphorsauren Ca gebildet wird. Schnitte verkalkter, tuberkulöser, peribronchialer Drüsen zeigten die Schwarzfärbung sehr schön, ebenso die in der Leber nach Vergiftungen erscheinenden Kalkmassen, auf welche ich weiter unten noch zurückkomme. Wenn man Blutgefässe mit verkalkten Wänden in eine Silbernitratlösung legt, so werden sie gleichfalls an denjenigen Stellen schwarz, wo Kalkablagerung erfolgt war. Figur 4 giebt ein treues Bild eines solchen verkalkten Aortastückes, welches eine Stunde in 5% Silbernitratlösung gelegen war.[1]) Gewöhnliche Röhren- und platte Knochen werden in Silberlösung gleichfalls nach kurzer Zeit an denjenigen Stellen schwarz, wo phosphorsaurer Kalk deponirt ist. Ich glaube, dass man mit Hilfe dieser empfindlichen Farbenreaction die Vertheilung des Kalkes bei den verschiedenen Störungen der Knochenbildung, oder bei Einwirkung gewisser Mittel auf die Knochensubstanz (Phosphor, Arsen), histologisch gut studiren könnte.

d) Verkalkung in der Leber.

Neben der Niere ist die Leber dasjenige Organ, welches beim Kaninchen nach Darreichung bestimmter Gifte, namentlich aber des Jodoforms, eine hochgradige Verkalkung erfährt. Diese Gewebsveränderung der Leber ist umso interessanter, als derselben weder in der toxikologischen, noch in der pathologischen Literatur Erwähnung geschieht, vielleicht darum nicht, weil der Kalk in der Leber im Gegen-

[1]) Zu bemerken ist, dass die Schwarzfärbung an denjenigen Stellen am intensivsten ist, an welchen die Intima bereits zu Grunde gegangen ist, an welchen demnach die Silberlösung mit den Kalksalzen in unmittelbarer Berührung steht. Bei der Reduction spielt auch die Luft eine wichtige Rolle. Manche Aorta lag 24 Stunden in 5 % Silberlösung und die Kalkplaques zeigten bloss das Stadium der Gelbfärbung, als ich jedoch die Schlagader herausnahm und mit destillirtem Wasser die überschüssige Silberlösung auswusch, damit sich die Gewebe nicht auch noch färben, wurden die verkalkten Flecke beim Stehen an der Luft bereits nach einigen Minuten auch an den von Intima bedeckten Stellen schwarz.

satz zur Niere in Form sehr feiner Körner abgelagert wird, welche sehr leicht der Aufmerksamkeit entgehen; die Silbernitratreaction zeichnet jedoch auch hier sehr scharf die einzelnen Ca-Krystalle und giebt gleichzeitig deren Identitätsreaction, — im chemischen Sinne verstanden. —

Die verkalkte und zum Theil verfettete Leber eines infolge von Jodoformvergiftung verendeten Kaninchens ist auf Fig. 5 Taf. VII dargestellt. Die ganze Leber ist blutarm, blasser als in der Norm; am rechten Lappen ist zwischen den dunkelbraunrothen Leberinseln ein gelblichrothes, blasseres Netzwerk zu sehen, am unteren Theil dieses Lappens ist diese Zeichnung verschwommen und die Farbe der Oberfläche ist fahl, schmutzigbraun; an dem an den mittleren Lappen angrenzenden Theil sind einige blassrothe Flächen zu sehen. Der mittlere und der linke Lappen ist fast an seiner ganzen Oberfläche blassrosenroth und fast einfarbig, weil die Farbe der Läppchen und der zwischen denselben befindlichen Scheidewände kaum von einander abweicht. Am mittleren Lappen einige, bis hellergrosse, mehr dunkelbraune, eine dem rechten Leberlappen ähnliche Zeichnung aufweisende Stellen, und ausserdem ebenso wie am linken Lappen zerstreut bis linsengrosse, unregelmässige, schmutzigbraune fleckige Stellen, bei welchen die Zeichnung der Leberoberfläche nicht sichtbar ist. In der linken Hälfte des linken Lappens ist ein beiläufig hellerstückgrosser, blassgrünlichgrauer, unregelmässig begrenzter nekrotischer Herd. Am linken Rande des linken Lappens und am hinteren Rande des mittleren, sowie in dessen Nachbarschaft dünne, zerreissliche, leicht ablösbare fibrinöse Membranen. Diagnose: Hepatitis parenchymatosa, Verkalkung und Verfettung der Leber, Perihepatitis.

Unter dem Mikroskop betrachtet (s. Fig. 6) sind besonders die aus den blassrosenrothen Theilen des mittleren und linken Lappens genommenen Schnitte an ihrer ganzen Oberfläche (also nicht an einzelnen umschriebenen Stellen!) sozusagen gestopft voll mit winzigen Kalkkörnen, welche in Silberlösung eine schwarze Farbe annehmen, sehr verschiedene Grösse und unregelmässige Krystallform darbieten. Diese Körner erscheinen anfangs, wie es scheint, bloss an der Peripherie der Acini, später nehmen sie jedoch alle Theile des Gewebes ein, infolgedessen sie bei geringer Vergrösserung ein ähnliches Bild darbieten, wie die amorphen, salzhaltigen Bodensätze des Urins.

Zwischen Leber und Nieren besteht also, wenigstens mit Bezug auf bestimmte Gifte, eine Analogie, indem das Epithel beider Organe zur Verkalkung disponirt. Es lag nahe daran zu denken, dass eine solche Analogie auch in anderer Beziehung besteht und dass die Unterbindung der Art. hepatica die gleiche Verkalkung in der Leber bewirken werde, wie die der Art. renalis in der Niere. Die bisherigen Daten der Literatur sprechen jedoch nicht für die Wahrscheinlichkeit dieser Analogie.

C. Janson[1]) wenigstens, der sich eingehend mit den Gewebsveränderungen befasste, mit welchen die Unterbindung der Arteria hepatica einhergeht, sah nach der Operation bloss disseminirte Nekrosen, Cystenbildung und Cirrhose. Da nach Unterbindung des Ductus choledochus in vielen Beziehungen die gleichen Veränderungen (Nekrose) eintreten, wie nach Unterbindung der Leberarterie, führte ich deren Operation an vier Kaninchen aus; neben den bereits von Charcot und Gombault[2]) beschriebenen, charakteristischen Veränderungen („taches claires“ etc.) fand ich jedoch keinerlei Kalkablagerungen. Da jedoch meine Thiere nicht lange genug am Leben blieben, kann ich diese Frage noch nicht als entschieden ansehen, ich halte es sogar für wahrscheinlich, dass die periodische Unterbindung der Art. hepatica oder des Ductus choledochus die gleiche Calcinification in der Leber bewirkt, wie die der Art. renalis in der Niere. Ich gedenke meine Versuche in dieser Richtung fortzusetzen.

Woher stammt das in den Organen deponirte Kalkphosphat?

Diese Frage war bereits Gegenstand vielfacher Discussionen, ohne dass sie mit Sicherheit entschieden worden wäre, darum erschien es nothwendig dieselbe einer eingehenden Prüfung zu unterwerfen. Offenbar sind mit Bezug auf den Ursprung des Kalks in den Nieren drei Annahmen möglich: 1. kann der Kalk dem Parenchym der Niere, dem in ihr enthaltenen Blut + Harne entstammen. Ich habe jedoch bereits oben hervorgehoben, dass diese Annahme nicht zu Recht bestehen kann, theils wegen der grossen Menge des in der Niere enthaltenen Kalkes; theils weil Versuche an durch längere Zeit im Thermostaten aufbewahrten Nieren dem entschieden widersprechen; 2. ist es möglich, dass der Kalk aus dem Blute stammt und in der Niere aus dem Grunde abgeschieden wird, weil das Epithel infolge einer Functionsstörung oder nachweisbarer Gewebsveränderung (Nekrose) nicht im Stande ist, denselben abzuscheiden; 3. ist es schliesslich möglich, dass der Kalk von den Knochen abstammt und auf metastatischem Wege in den Nieren deponirt worden ist.

Namentlich letztere Erklärung war diejenige, welche die mit der Nierenverkalkung sich befassenden Autoren, unter diesen insbesondere diejenigen, welche die gleiche Wirkung des Sublimates studirten, beschäftigte. Ich gestehe, dass ich meinerseits die metastatische Ab-

---

[1]) C. Janson, Ueber Leberveränderungen nach Unterbindung der Arteria hepatica, Ziegler's Beiträge Bd. XVII 1895 p. 505.

[2]) Notes sur les altérations du foie à la ligature du canal choledoque, Arch. de Physiol. 1876 p. 272.

stammung des Kalkes a priori nicht für wahrscheinlich hielt; mit Bezug auf das Sublimat selbst ist diese Annahme allerdings recht plausibel, denn es ist bekannt, dass die Quecksilberverbindungen auf die Knochen eine specifische deletäre, lösende Wirkung üben, wenigstens behauptet dies ein grosser Theil der älteren Autoren; ob mit Recht, ist allerdings noch durchaus nicht entschieden. Wenn wir jedoch die lösende Wirkung des Sublimates immerhin als erwiesen annehmen, kann uns diese Erklärung nicht befriedigen, da wir sehen, dass Gifte von in chemischer und dynamischer Beziehung ganz heterogener Natur (Jod, Kupfer, Aloin u. s. w.), welche unseres Wissens auf das Knochensystem keinerlei Wirkung üben, in den Nieren ganz die gleiche Calcinification erzeugen wie das Sublimat. Es schien viel wahrscheinlicher, dass der Kalk in den Nieren aus derselben Quelle stammt, wie nach der Unterbindung der Art. renalis; die beiden Arten der Petrification stimmen ja auch sonst sowohl in morphologischer als chemischer und anderer Beziehung vollkommen überein, obwohl die Verkalkung nach Unterbindung mit dem Knochensystem nichts zu·thun hat. Schon a priori war demnach die zweite Erklärung plausibler.

Die Hypothese von der Lösung des Kalkes der Knochen stammt von Prévost.[1]) Die Versuche, auf welche er seine Hypothese stützt, unterliegen jedoch gewichtigen Bedenken, auf welche Klemperer[2]) mit Recht hingewiesen hat. Nach Prévost theilen sich die Forscher bezüglich der Frage des metastatischen Ursprungs der Kalkablagerungen in zwei Lager (pro und contra); alle führen jedoch bloss indirecte Argumente an, denn keiner unter ihnen hat Knochenanalysen vorgenommen, um die Frage mit Sicherheit entscheiden zu können.

Mit der Lösung dieser Frage hat sich in meinem Institute und unter meiner Leitung Desider Erdös eingehend befasst. Selbstverständlich war die Frage nur dadurch mit Sicherheit zu entscheiden, dass die Knochen, bezw. das ganze Skelet gesunder und vergifteter Thiere, ferner deren Blut und Harn auf ihren Ca-, Mg- und PO_4-Gehalt einer vergleichenden quantitativen Untersuchung resp. Analyse unterworfen wurden.

Erdös benützte als Versuchsthiere einerseits gesunde, andrerseits mit Aloin vergiftete Kaninchen. Von Aloin gab er täglich 0,05—0,10 Gramm subcutan, bis das Thier verendete. Die Thiere wurden übrigens mit zugemessenen Mengen Hafer und Wasser genährt.

In den Knochenanalysen wurde vorerst die Diaphyse des Femur und der Tibia benützt, indem dieselben vom Fleisch gereinigt

---

[1]) Prévost, Eternod et Frutiger, Étude expérim. relative a l'intoxication par le mercure etc., Revue médic. de la Suisse Romande 1882 Nr. 11. 12. Das Original dieser Publikation konnte ich nicht erwerben.

[2]) Klemperer, Ueber die Veränderung der Nieren bei Sublimatvergiftung, Virchow's Archiv Bd. 118 p. 476.

bei 100° C getrocknet, gestossen und mit dem ZUNTZ'schen Extractionsapparat entfettet wurden. Der entfettete und neuerdings getrocknete Knochen wurde verbrannt, die Asche in Salzsäure gelöst. Aus der gelösten Asche wurde das Calcium derart gefällt, dass Ammonium hinzugefügt, der entstandene Niederschlag in Essigsäure gelöst und aus der Lösung mittelst oxalsauren Ammons das Calciumoxalat abgeschieden wurde. Den Niederschlag hat er filtrirt, geglüht und als CaO gemessen, aus welchem der reine Ca-Gehalt berechnet wurde. Aus dem Ca-freien Filtrat wurde das Magnesium mittelst Ammoniak niedergeschlagen und dann auf den Filter gebracht, als $Mg_2P_2O_7$ gemessen, woraus der Gehalt an Mg und Phosphorsäure bestimmt wurde. Die im Filtrat zurückgebliebene Phosphorsäure wurde mittelst Magnesiamixtur gefällt, und abermals als $Mg_2P_2O_7$ gemessen und die daraus berechnete Phosphorsäure zu der bei Fällung des Magnesium ausgeschiedenen Phosphorsäure hinzugerechnet. Die Summe beider gab den gesammten P_2O_5-Gehalt.

Das Resultat der Versuche ist in beiliegenden Tafeln dargestellt. Aus denselben ist auch ersichtlich, dass das Körpergewicht der Thiere bei Darreichung von Aloin bedeutend abnahm.

Das grosse Schwanken des Wasser- und Fettgehaltes der Kaninchenknochen schon beim gesunden Thier ist nach GRAEFFENBERGER[1]) dem verschiedenen Alter der Thiere zuzuschreiben. Bei jungen Thieren ist nämlich der Wassergehalt höher, der Fettgehalt geringer als in den Knochen älterer Kaninchen.

Tabelle der Knochenanalysen über Versuch 1—11.

I. Untersuchung der Knochen gesunder Kaninchen.

Versuchszahl:	1	2	3	4	5
Gewicht d. Thieres i. Grammen	1000	992	884	902	1151
Gewicht des eben herausgenommenen Knochens in Grammen	4,565	4,730	7,740	7,410	7,890
Wasser in Procenten	39,98	44,19	36,82	35,83	41,06
Fett in Procenten	0,25	15,89	0,52	3,37	6,95
Gewicht des entwässerten und entfetteten Knochens in Grammen	1,0604	1,1435	1,1550	1,2528	1,1254
Aschengehalt des Knochens in Grammen	0,7164	0,7136	0,7600	0,8231	0,7184
Derselbe in Procenten	67,56	62,40	65,80	65,70	63,83
Ca-Gehalt in Procenten	38,72	37,57	38,41	37,94	36,32
Mg-Gehalt in Procenten	0,78	0,88	0,84	0,83	0,88
P_2O_5-Gehalt in Procenten	42,36	42,88	42,01	41,18	42,81

[1]) GRAEFFENBERGER, Maly's Jahresber. Bd. 21.

II. Untersuchung der Knochen mit Aloin vergifteter Kaninchen.

Versuchszahl:	6	7	8	9	10	11
Gewicht des Thieres vor dem Versuch in Grammen	879	957	955	947	1038	987
Gewicht des Thieres nach dem Versuch in Grammen	679	506	889	598	656	621
Dargereichtes Aloin i. Grammen	0,05	0,05	0,05	0,10	0,10	0,10
Dauer des Versuches	5 Tage	8 Tage	25 Tage	7 Tage	6 Tage	4 Tage
Gewicht des eben herausgenommenen Knochens in Grammen	6,950	9,560	6,940	8,160	8,640	9,000
Wassergehalt in Procenten	39,71	53,45	43,52	50,86	50,69	47,11
Fettgehalt in Procenten	0,28	0,84	22,59	0,50	0,53	0,38
Gewicht des entwässerten und entfetteten Knochens in Grammen	1,0388	1,0403	1,0470	1,5750	1,2986	1,3560
Aschengehalt des Knochens in Grammen	0,6964	0,6805	0,6754	1,0720	0,8702	0,9073
Derselbe in Procenten	67,04	65,41	64,51	68,06	67,01	66,91
Ca-Gehalt in Procenten	38,12	37,43	37,86	36,16	38,13	36,78
Mg-Gehalt in Procenten	0,89	0,84	0,83	0,85	0,78	0,88
P_2O_5-Gehalt in Procenten	42,86	42,88	42,27	42,88	41,81	42,87

	Wasser	Fett	Asche	Ca	Mg	P_2O_5
Mittlere Werthe der Versuchsergebnisse 1—5 in Procenten	39,56	5,40	65,06	37,79	0,84	42,25
Mittlere Werthe der Versuchsergebnisse 6—11 in Procenten	47,56	4,19	66,49	37,41	0,84	42,59

Die Gewichtsabnahme der Versuchsthiere 6—11 betrug zu Ende der Versuche im Durchschnitt 31,25%.

Aus diesen Tabellen ist ersichtlich, dass die Schwankungen des Ca, Mg- und P_2O_5-Gehaltes bei gesunden und mit Aloin vergifteten Kaninchen nach Grenzwerthen sich folgendermassen verhielt:

	Bei gesunden Thieren	Bei mit Aloin vergifteten Thieren
Grenzwerthe des Ca-Gehaltes	36,32—38,72 %	36,16—38,13 %
Grenzwerthe des Mg-Gehaltes	0,78—0,88 %	0,78—0,89 %
Grenzwerthe des P_2O_5-Gehaltes	41,18—42,88 %	41,81—42,88 %

Der Ca-Gehalt betrug bei Kaninchen 1—5 durchschnittlich 37,79%, bei Kaninchen 6—11 betrug er 37,41%.

Der Mg-Gehalt betrug bei Kaninchen 1—5 durchschnittlich (im mittleren Werthe) 0,84%, bei Kaninchen 6—11 0,84%.

Der P_2O_5-Gehalt betrug bei Kaninchen 1—5 durchschnittlich 42,25%, bei Kaninchen 6—11 42,59%.

Aus dieser Zusammenstellung ist ersichtlich, dass unter der Einwirkung des die Nierenverkalkung verursachenden Mittels (Aloin), der Ca, Mg- und P_2O_5-Gehalt der Knochen unverändert blieb.

Zu obigen Analysen wurden, wie erwähnt, bloss das Femur des Kaninchens verwendet und aus diesen Versuchen folgt, dass der Ca-Gehalt der Knochen der gleiche bleibt. Dies schliesst jedoch noch immer nicht die Annahme aus, dass an anderen Stellen des Skelets eine Lösung des Ca durch das Aloin erfolgt.

Diese theoretische Möglichkeit hatte zwar a priori nicht viel Wahrscheinlichkeit für sich, trotzdem liess es indicirt und nothwendig erscheinen den Ca-Gehalt des ganzen Skelets in toto zu bestimmen; festzustellen, ob der gesammte Ca-Gehalt des Skelets unter Einwirkung des Aloins eine Aenderung erleidet, was unbedingt eintreten müsste, falls unter Einwirkung des Aloin in einzelnen Theilen des Skelets der Ca Gehalt abnehmen würde.

Was das gesunde Thier betrifft, wurde das Skelet bloss eines einzigen Kaninchens auf seinen Kalkgehalt untersucht, im Uebrigen berufe ich mich auf ähnliche Knochenanalysen von Weiske[1]) und Wellmann[2]), deren Resultate fast übereinstimmen.

[1]) Weitere Beiträge zur Frage über die Wirkung eines Futters mit sauren Eigenschaften auf den Organismus insbesondere auf das Skelet (Zeitschrift f. phys. Chemie Bd. XX p. 595), ferner: Vergleichende Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung der Knochen, Zähne etc. wilder und zahmer Kaninchen (Die landwirthsch. Vers.-Stationen Bd. XLVI p. 233 1896) und: Versuche über die Verdaulichkeit des normalen und des auf 100° C. erhitzten Hafers, sowie über die Wirkung der Haferfütterung auf das Gewicht und die Zusammensetzung der Knochen (Die landwirthsch. Vers.-Stationen Bd. XLIII 1894), endlich: Ueber die Zusammensetzung der Skelete von Thieren gleicher Art und Rasse sowie gleichen Alters, aber verschiedener Grösse (Die landwirthsch. Vers.-Stationen Bd. XLIII 475 1894).

[2]) Wellmann's Versuche wurden im physiologischen Laboratorium unserer Hochschule vorgenommen, sind aber bisher noch nicht publicirt worden.

Nach Weiske beträgt der Aschengehalt des Skelets des Kaninchens im Durchschnitt 56—58—60%, der CaO-Gehalt 25—30%. Nach Wellmann beträgt der Aschengehalt 60—62%, der CaO-Gehalt 25 bis 30%. In sämmtlichen Knochen des von Erdös analysirten gesunden Kaninchens betrug die Asche 63%, der CaO-Gehalt 26,90%; das Resultat stimmt demnach mit dem oben mitgetheilten von Weiske und Wellmann überein.

Was nun den Aschen- und Ca-Gehalt des Skelets der mit Aloin vergifteten Kaninchen betrifft, so berichtet darüber nachfolgende Tabelle. Die Thiere bekamen 0,08 Gramm Aloin pro die durch 5—12 Tage in Form subcutaner Injectionen.

Versuchszahl	Gewicht des Thieres in Grammen vor dem Versuch	nach dem Versuch	Dauer des Versuches	Gewicht d. Skelets in % auf das Körpergewicht bezogen	Gewicht der Asche	CaO in Procenten
XXIII	1055	660	10 Tage	7,3	56	30,37
XXIV	1057	880	4 „	5,6	56	28,17
XXV	992	727	5 „	7,2	56	26,33
XXVI	1005	750	7 „	5,5	52	32,98
XXVII	1265	1020	12 „	5,5	52	29,10

Nach dieser Tabelle betrug der Aschengehalt durchschnittlich 54,4%.

Das Gewicht des Skelets im Verhältniss zum Gesammtgewicht des Thieres betrug durchschnittlich 6,22%.

Vergleichen wir den CaO-Gehalt sämmtlicher Knochen des gesunden Kaninchens mit dem der mit Aloin vergifteten Thiere, so beträgt der CaO-Gehalt beim gesunden Kaninchen 25—30%, bei den mit Aloin vergifteten Kaninchen 25,39%. Wie ersichtlich, besteht zwischen beiderlei Thieren keinerlei Unterschied.

Hingegen ist der procentuelle Aschengehalt bei mit Aloin vergifteten Kaninchen etwas kleiner:

Aschengehalt des gesunden Kaninchens 56—62%,
Aschengehalt des mit Aloin vergifteten Kaninchens 54,4%.

Desgleichen ist das procentuelle Gewicht der Knochen bei den mit Aloin vergifteten Thieren kleiner:

Knochengewicht des gesunden Kaninchens 7,2%,
Knochengewicht des mit Aloin vergifteten Kaninchens 6,22%.

Das aus den Knochenanalysen gewonnene negative Resultat bestimmte Erdös seine Versuche auch in anderer Richtung fortzusetzen. Es erschien nothwendig den Kalkgehalt des Harnes quantitativ

zu bestimmen, umsomehr, als JABLONSKY[1]), BINET[2]) und KLEMPERER[3]) erwähnen, dass im Harn mittelst Sublimat vergifteter Hunde die Menge der Phosphorsäure, des Ca und Mg abnimmt. Eine ähnliche Abnahme der Erdphosphate des Harnes wurde sogar auch bei anderen Verkalkungen pathologischen Ursprungs beobachtet, so zeigen die Analysen von L. HIRSCHBERG[4]), dass mit dem Harn atheromatöser Individuen weniger Ca ausgeschieden wird als unter normalen Verhältnissen.

Die Versuchsthiere wurden in einen Stoffwechselkasten gebracht und bekamen am 1. Tage abgemessene Quantitäten Hafer und Wasser; am 2. Tage wurde die Harnblase durch den Katheter hindurch mit lauwarmer physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen, der Harn ausgegossen, sodann das Thier durch 3 Tage hungern gelassen und während dieser Zeit der Harn gesammelt. Am 3. Tage wurde die Blase abermals mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen und der ausgewaschene Harn zum gesammten 3tägigen Harn hinzugefügt. Aus dem Harn wurde das Ca und Mg auf die übliche Weise bestimmt. Dann fütterten wir die Thiere wieder regelmässig mit Hafer und Wasser und liessen sie 5 Tage ruhen, am 6., 7. und 8. Tage hungerten die Thiere neuerdings, gleichzeitig bekamen sie 0,10 gr Aloin pro die subcutan und der Harn wurde während dieser 3 Tage auf die geschilderte Art gesammelt.

Das Resultat der Analysen illustrirt die nachfolgende Tabelle.

Versuchszahl	Menge des durch 3 Tage ausgeschiedenen	Vor Darreichung von Aloin	Nach Darreichung von Aloin
12		0,1343 gr	0,0534 gr
13	Ca	0,1130 „	0,0313 „
14		0,1071 „	0,0307 „
12		0,0790 „	0,0377 „
13	Mg	0,0954 „	0,0559 „
14		0,0634 „	0,0502 „

Hieraus ist ersichtlich, dass die Ca- und Mg-Ausscheidung mit Aloin vergifteter Thiere abgenommen

[1]) Ueber die Einwirkung des Quecksilbers auf den thier. Organismus, Diss., Berlin 1885.

[2]) Influence de l'intoxication mercurielle aiguë sur l'élimination de l'acide phosphorique et du calcium, Revue de la Suisse Rom. Nr. 3 p. 165 1891.

[3]) Ueber die Veränderungen der Nieren bei Sublimatvergiftung, Virch. Arch. Bd. 118 p. 479.

[4]) L. HIRSCHBERG, Ueber Kalkausscheidung und Verkalkung, I.-Diss., Breslau 1877 p. 28.

hat, geringer ist. Diese Versuchsresultate stimmen demnach mit den von Klemperer, Jablonsky und Binet bei $HgCl_2$-Vergiftungen gewonnenen Erfahrungen überein.

Die Abnahme des Kalkgehaltes des Harnes nach Darreichung von Aloin verleiht der Frage Berechtigung, ob nach Vergiftung von Kaninchen mit Aloin nicht auch das Blut eine Einbusse am Ca erleidet. Zur Entscheidung dieser Frage war es nothwendig den Ca-Gehalt des gesammten Blutes bei gleichartig genährten, gesunden Kaninchen mit dem Blute von Kaninchen zu vergleichen, welche durch 4—12 Tage mit Aloin vergiftet worden waren.

Die Thiere bekamen gleichmässig abgemessene Quantitäten Hafer und Wasser. Vom Aloin wurden täglich 0,08 gr nach Lösung in warmem Wasser in Form subcutaner Injectionen gereicht.

Das Resultat der Versuche ist in nachfolgender Tabelle dargestellt; aus derselben ist zu ersehen, dass der Ca-Gehalt des Blutes bei mit Aloin vergifteten Kaninchen keine Abweichung von der Norm zeigt.[1])

	Blutanalyse gesunder Kaninchen					Blutanalyse mit Aloin vergifteter Kaninchen			
Versuchszahl:	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Dauer des Versuchs	Verblutet nach 4 tägiger Fütterung					10Tage	4 Tage	5 Tage	12Tage
Gewicht d. getrockneten Blutes in Grammen	15,90	27,66	26,03	20,55	23,60	20,45	21,80	21,30	28,15
Ca-Gehalt desselben in Grammen	0,0032	0,0044	0,0044	0,0037	0,0025	0,0037	0,0040	0,0035	0,0034
Ca-Gehalt in Procenten	2,01	1,56	1,69	1,80	1,06	1,80	1,83	1,64	1,21
Durchschnittlicher Ca-Gehalt	1,62 %					1,62 %			

[1]) Ich bemerke, dass auch Klemperer (l. c.) bei mit Sublimat vergifteten Kaninchen Blutanalysen vorgenommen hat; diese Bestimmungen haben jedoch den grossen Nachtheil, dass sie sich nicht auf den Ca-Gehalt des gesammten Blutes beziehen, sondern bloss den percentuellen Ca-Gehalt einzelner, dem lebenden Thier täglich entnommener Blutproben im gesunden Zustande und während der Vergiftung anzeigen. Infolgedessen können wir aus diesen Daten keinerlei Schluss in der Richtung ziehen, ob die absolute Menge des Ca im Blute während der Vergiftung sich geändert hat oder nicht; und gerade dies ist die Frage. Er fand übrigens, dass bei der Sublimatvergiftung der Ca-Gehalt des Blutes nicht zunimmt, und aus diesem Umstande zieht er den Schluss, dass der Kalk in den Nieren nicht aus

Wenn wir die angegebenen Daten zusammenfassen, müssen wir die Schlussfolgerung ziehen, dass der Kalkgehalt der Knochen und des Blutes bei Darreichung calcinificirender Mittel (namentlich des Aloin) keine Aenderung erfährt. Da jedoch der Kalkgehalt des Harnes trotzdem abnimmt, so ist die Schlussfolgerung gestattet und unerlässlich, dass die infolge Einwirkung des calcinificirenden Mittels (Aloin) erkrankte Niere die Gesammtmenge des in physiologischer Quantität mit dem Blute zugeführten Kalkes nicht mehr auszuscheiden vermag und dieser zurückgehaltene Kalk ist es, welcher in den gewundenen Harnkanälchen der Niere für unser freies Auge sichtbar in Krystallform zu Tage tritt.

Ueber die Ursache der Verkalkungen.

Zum Schluss taucht die Frage auf, worin die eigentliche Ursache dieser toxischen Verkalkungen zu erblicken sei. Soviel ist aus unseren Ausführungen zur Evidenz erwiesen, dass die Niere nicht im Stande ist den Kalk auszuscheiden. Es fragt sich aber, warum denn nicht? Es können hier zwei Erklärungen in Betracht kommen. Entweder spielen bloss einfache physikalische Ursachen eine Rolle, in dem Sinne, dass die durch das Gift in der Niere verursachte Gewebsveränderung (welche nach meiner Erfahrung nicht gerade unbedingt eine ausgesprochene Nekrose sein muss), die Durchlässigkeit (Filtrirvermögen) der Epithelzellen verringert, sodass die ohnehin schwer löslichen Erdphosphate während der, sehr langsam vor sich gehenden Diffusion gefällt und in den Nieren abgelagert werden. Für eine solche Störung der Diffusion und Filtration der Nieren spricht auch die von KLEMPERER bei, mit Sublimat vergifteten Kaninchen stets beobachtete Anurie. Soviel ist gewiss, und auch meine Experimente sprechen entschieden dafür, dass zur Verkalkung unbedingt eine functionelle Störung der Nieren gehört, denn die normale Niere vermag grosse Mengen Calcium auszuscheiden, ohne dass der Kalk in ihr niedergeschlagen würde. Wiederholt habe ich mich davon bei Thieren überzeugt, denen ich durch längere Zeit subcutan Calciumchlorid reichte.

Als letzte Ursache der Verkalkungen können jedoch auch chemische Factoren eine Rolle spielen. Da wir nämlich sehen, dass hoch-

---

den Knochen stammt. Es ist jedoch leicht einzusehen, dass der gesammte Ca-Gehalt des Blutes steigen kann, ohne dass der percentuelle Ca-Gehalt steigen müsste; daher kann die Schlussfolgerung KLEMPERER's nicht als exact bezeichnet werden, wegen der fehlerhaften Basis der Versuche.

gradige Petrificationen in der Niere in der Regel mit ausgesprochener Coagulationsnekrose einhergehen (LITTEN), taucht die Frage auf, ob das abgestorbene Eiweiss nicht eine gewisse chemische Affinität zu den Erdphosphaten und anderen Calcium-Magnesiumsalzen besitzt, derzufolge dieselben im abgestorbenen Epithel in Form von Albuminaten fixirt werden. Auch diese Auffassung hat entschieden ihre Berechtigung, namentlich mit Rücksicht auf die Analogie mit anderen, im Organismus vorkommenden Petrificationen; doch ist es nicht so leicht diese Auffassung auf exacte Weise mit chemischen Daten zu stützen, wie dies auf den ersten Blick scheinen mag. Soviel ist gewiss, dass nicht jede Nekrose, welche nach Vergiftungen in der Niere auftritt, unbedingt mit Verkalkung einhergeht. So hatte ich z. B. Kaninchen, bei welchen nach subcutaner Einspritzung von Amygdalin in den Nieren sehr ausgebreitete Coagulationsnekrose auftrat, ohne dass eine Spur von Calcinification bemerkbar gewesen wäre.

Zur Lösung dieser Fragen habe ich zwar schon systematische Experimente ausgeführt, das Resultat derselben harrt jedoch noch der Aufarbeitung und wird daher erst in einer späteren Arbeit mitgetheilt werden.

Budapest, im Juni 1900.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel VII.

Fig. 1. Verkalkung in der Niere eines Kaninchens. a. Niere eines gesunden Kaninchens; b. und c. verkalkte Niere eines mittelst Aloin chronisch vergifteten Kaninchens.

Fig. 2. Kalkcylinder in der Niere eines mit Kupfersulfat vergifteten Kaninchens.

Fig. 3. Mit einer 5 $^0/_0$ Silbernitratlösung gefärbte Kalkcylinder in der Niere eines mit Kupfersulfat vergifteten Pferdes.

Fig. 4. Stück einer in Silbernitratlösung getränkten, verkalkten Aortenwandung.

Fig. 5. Verkalkte Leber eines mit Jodoform chronisch vergifteten Kaninchens.

Fig. 6. Mikroskopisches Bild derselben (vorher in Silbernitratlösung getränkt, ausgewaschen und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt). HARTNACK, Ocul. II Obj. 3 a.

IX.

Beitrag zur Lehre von der primären Einwirkung des Tuberkelbacillus.

Von

Dr. Friedrich Wechsberg.

Aus dem SENCKENBERG'schen pathologisch-anatomischen Institute in Frankfurt a. M.

Hierzu Tafel VIII und IX.

Diejenigen pathologischen Veränderungen, welche wir heute unter dem Begriffe der „tuberkulösen" zusammenfassen, bildeten seit jeher den Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Forschung, und gerade die besten Namen finden wir zu allen Zeiten unter denjenigen, deren Streben es war, uns in der Erkenntniss dieser Erscheinungen vorwärts zu bringen. Es kann natürlich nicht die Aufgabe der vorliegenden Publication sein, auch nur annähernd einen Ueberblick über den steten Wechsel in den Ansichten über Wesen und Ursache der tuberkulösen Veränderungen geben zu wollen. Dieselben, anfangs auf dem makroskopisch sichtbaren, grob anatomischen Befunden fussend, änderten sich mit jeder neuen Epoche in der Wissenschaft und bildeten dabei bald den Ausgangspunkt für eine neue Hypothese, bald wurden sie als Prüfstein für eine solche verwendet, für Hypothesen, die selbst wiederum bald das Ergebniss wissenschaftlicher Forschung, bald die blosse Ausgeburt der Phantasie waren. —

Erst mit der Anwendung und dem weiteren Ausbau der mikroskopischen Untersuchungsmethoden war die Möglichkeit der exacteren Untersuchungen gegeben. An die Stelle der pathologischen Anatomie, oder besser gesagt, neben dieselbe trat die pathologische Histologie, und ihr verdanken wir, wie auf den übrigen Gebieten der Pathologie, so auch auf dem der Tuberkuloseforschung die grossen Fortschritte. —

VIRCHOW [1]) zeigte, dass man bei der Beurtheilung dessen, was man als specifisches Product der Tuberkulose ansprechen darf, nicht das Endproduct dieses Processes, die Verkäsung, sondern die initiale zellreiche Neubildung in Betracht ziehen müsse. Als solches specifisches Product bezeichnet er den Tuberkel, der ein kleines miliares Knötchen aus Zellen zusammengesetzt ist, welche von einem zarten bindegewebigen Fasernetz durchzogen werden. Die erwähnten Zellen selbst sind zum grössten Theile glänzende Rundzellen von wechselnder Grösse. Er erwähnt auch, wie es schon vorher ROKITANSKY gethan hat, das Auftreten der Riesenzellen, ohne jedoch besonderen Werth auf dieselben zu legen.

Zu demselben Resultate kamen unter anderen RINDFLEISCH [2]), betreffend die Zusammensetzung der Tuberkel der Pia und des Netzes, WAGNER [3]) der der Leber und BUSCH [4]) der der Chorioidea. Erst LANGHANS [5]) hat den Riesenzellen erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt, dieselben als fast regelmässigen Befund bei Tuberkulose der verschiedensten Organe hingestellt und eine genaue Beschreibung dieser Zellen gegeben. Während WAGNER (l. c.) das Hauptgewicht auf das reticuläre Gewebe des Tuberkels legt, stellt SCHÜPPEL in seinem Buche über die Lymphdrüsentuberkulose die zelligen Elemente in den Vordergrund, unter denen er bereits die drei Formen, die kleinen lymphkörperartigen Rundzellen, die epithelartigen Zellen von bedeutenderer Grösse und die Riesenzellen unterscheidet, auf welch' letztere er ganz besonderes Gewicht legt, ja sie sogar als Ausgangspunkt eines jeden Tuberkels betrachtet. Zu ähnlichen Resultaten gelangten KÖSTER [6]) beim Studium fungöser Gelenksentzündungen und BUHL [7]), trotzdem letzterer den Riesenzellen nicht die Wichtigkeit beimisst wie SCHÜPPEL. HERING [8]) leugnet dagegen die Specificität irgend einer der drei von SCHÜPPEL angegebenen Zellformen, da jede derselben fehlen könne.

Trotzdem gelangte die Ansicht ziemlich allgemein zum Durchbruch, dass die oben erwähnten Bestandtheile eine Bedeutung für die Diagnose des Tuberkels besitzen, insofern sie in einer bestimmten Anordnung und Combination auftreten, welchen Satz schon KARL FRIEDLÄNDER und später ZIEGLER [9]) in seiner Monographie ausspricht, die auch eine ausführlichere Zusammenstellung der Literatur über diese Fragen enthält.

War man somit auch in der Frage nach den zelligen Elementen, die den Tuberkel aufbauen, zu einer gewissen Klarheit gekommen, so hatte sich allmählich, wie es ja natürlich ist, gleichzeitig mit den diesbezüglichen Untersuchungen das Streben entwickelt, die Erkenntniss der bestehenden Veränderungen bei den tuberkulösen Processen durch die Erkenntniss von ihrem Werden zu erweitern, oder eigentlich erst zu fundiren, kurz es traten zu den Studien über die Histologie des Tuberkels diejenigen über die

---

[1]) Die krankhaften Geschwülste, Bd. 2.
[2]) Virchow's Archiv Bd. 24.
[3]) Archiv für Heilkunde II.
[4]) Archiv für pathologische Anatomie XXXV.
[5]) Virchow's Archiv Bd. 42.
[6]) Virchow's Archiv Bd. 48.
[7]) Lungenentzündung, 1872.
[8]) Studien über Tuberkulose, 1873.
[9]) Experimentelle Untersuchungen über die Herkunft der Tuberkelelemente, Würzburg 1875.

Histogenese derselben, über den Ort und die Art der Bildung der das Knötchen zusammensetzenden zelligen Elemente.

Wir wollen die auf die Histogenese der Riesenzellen bezüglichen Literatur übergehen, da wir auf die Riesenzellenbildung nur in aller Kürze zurückzukommen gedenken, trotzdem gerade diese schon vermöge ihrer auffallenden Grösse und Form, sowie der ihnen so oft zugeschriebenen (relativen) Specificität für den tuberkulösen Process das besondere Interesse der Forscher auch in der erwähnten Richtung hervorriefen.

VIRCHOW (l. c.) lässt sämmtliche Elemente des Tuberkels aus einer Proliferation des präexistirenden Gewebes, sei dasselbe ein neugebildetes oder unverändertes altes Bindegewebe hervorgehen und widerlegt die Vermuthung, dass die epitheloiden Zellen gewucherte Gefässendothelien seien.

RINDFLEISCH (l. c.), MANZ [1]) und andere betonen das Auftreten der Tuberkel in der nächsten Nähe der Gefässe und nehmen daher die Bildung der Tuberkelelemente aus den Zellen der Adventitia an, beim Netz [2]) z. B. aber auch aus den Endothelien. LANGHANS (l. c.) bestreitet diese Entstehung aus den Endothelien auch beim Netze, ohne jedoch eine Ansicht über Ort und Art der Entstehung zu geben.

SCHÜPPEL (l. c.) lässt die epitheloiden Zellen aus den Lymphzellen der Lymphfollikel entstehen, welche sich vergrössern und in Tuberkelzellen umwandeln. In einer späteren Arbeit [3]) giebt er eine andere Erklärung. In dieser hält er die Riesenzellen für das primär Entstandene, und aus diesen entwickeln sich dann, durch Abschnürung selbständig geworden, die epitheloiden Zellen.

HERING (l. c.) kann es nicht mit Sicherheit angeben, ob die runden lymphkörperchenartigen, in der Peripherie und den Maschen des Netzes gelegenen Zellkerne durch Theilung der Kerne der dieses Gerüst bildenden Zellen entstehen oder nicht. Doch will er nie Uebergangsformen zwischen den runden und epitheloiden Zellen beobachtet haben. BUHL schliesst sich in seinen Briefen über Tuberkulose der Ansicht VIRCHOW's an, indem er das lymphatische Neugebilde des Tuberkels sich aus Elementen aus der Reihe der Bindegewebskörper und Endothelien, zunächst der Lymphgefässe und der serösen Häute entwickeln lässt.

ZIEGLER (l. c.) hat auf Grund experimenteller Arbeiten das Entstehen der epitheloiden Zellen aus weissen Blutkörperchen angenommen, eine Ansicht, die schon vorher SCHÜPPEL (l. c.) geäussert hatte, aber wegen Mangels des Befundes der Uebergangsformen wieder aufgegeben hatte, ausserdem auch BILLROTH [4]) und andere. ZIEGLER macht also die Tuberkelbildung auch im Wesentlichen von einer Anhäufung farbloser Blutkörperchen abhängig und fasst daher auch den Tuberkel als nichts anderes auf, denn als einen Entzündungsherd, der sich nur durch gewisse anatomische Eigenthümlichkeiten von anderen unterscheidet. Später [5]) ist er bekanntlich von dieser Ansicht der Umwandlung von Leukocyten zurückgekommen und der später zu erwähnenden Ansicht von BAUMGARTEN beigetreten.

ZIEGLER und die meisten derjenigen Autoren, welche eine Entwicklung der epitheloiden Zellen aus den Lymphoidzellen annahmen, betrachten diese

---

1) MANZ, Archiv für Ophthalmologie Bd. IX.
2) RINDFLEISCH, Handbuch der Gewebelehre.
3) Wagner's Archiv XIII.
4) Beiträge zur pathologischen Histologie 1858.
5) Lehrbuch der allg. und spec. patholog. Anatomie 1892.

epitheloiden Zellen als eine besondere einer fortschreitenden Entwicklung fähige Zellart, die, wie einzelne glaubten, trotz ihrer Herkunft von Zellen des Granulationsgewebes zu einer Entwicklung „in der Richtung der epithelialen Zellenselbständigkeit“ qualificirt seien. Dagegen hält ARNOLD [1]) zwar an ihrer Herkunft aus den Lymphoidzellen fest, glaubt aber nicht, dass es sich um eine einer fortschreitenden Entwicklung fähige Zellart handelt, sondern um die Vorboten einer Degenerationserscheinung. ARNOLD hat in seinen Arbeiten, die sich mit der Entwicklung des miliaren Knötchens in der Niere, Leber, Milz, Lunge und den Lymphdrüsen beschäftigen, den Nachweis geführt, dass in der Niere und Lunge an den eingeschlossenen epithelialen Elementen Kerntheilungsfiguren und Vermehrung der Zellen wahrzunehmen sind. Desgleichen konnte er in der Leber die Wucherung der Gallengänge nachweisen. War damit auch die Betheiligung der epithelialen Zellen an dem Aufbau des Tuberkels nachgewiesen, so blieb die Frage nach der Genese der Tuberkelelemente an nicht mit solchen Zellen versehenen Organen nach wie vor unentschieden, zumal sich ARNOLD über den Ursprung der Lymphzellen, aus denen er die epitheloiden Zellen hervorgehen lässt, nicht äussert, jedoch der damals herrschenden Meinung sich zuzuneigen scheint, die dieselben als emigrirte farblose Blutkörperchen auffasste, entgegen der älteren VIRCHOW'schen Ansicht. Auch giebt ARNOLD nicht an, welche Zellformen sich aus den wuchernden epithelialen Zellen entwickeln, und in welcher Reichlichkeit die Kerntheilungsfiguren nachzuweisen sind.

So herrschte trotz reichlicher Arbeit und mancher neuer Befunde, doch keine Sicherheit über die Histogenese der Tuberkelelemente. Der damalige Stand unseres Wissens kann nicht besser wiedergegeben werden, als durch die Worte COHNHEIM's in seinen „Vorlesungen über Allgemeine Pathologie II. Auflage 1882“, die im gleichen Jahre mit der letzten der erwähnten Publicationen ARNOLD's erschien, jene Worte, mit denen auch BAUMGARTEN seine bald zu besprechenden Untersuchungen über den in Frage stehenden Gegenstand einleitete. COHNHEIM sagt: „Mag auch der Kreis der Infectionsgeschwülste grösser oder kleiner gezogen werden, — das eine trifft bedauerlicherweise für alle zu, dass wir nämlich über die feinere Geschichte ihrer Entwicklung nur sehr ungenügend unterrichtet sind. Dass ein Aderhauttuberkel sich innerhalb 24 Stunden bis zu einer ophthalmoskopisch deutlich sichtbaren Grösse entwickeln kann, wissen wir allerdings, und über die Wachsthumsgeschwindigkeit lepröser und syphilitischer Knoten besitzt man schon seit lange ausreichende Erfahrungen. Indessen geben diese nicht den geringsten Aufschluss über den fundamentalen Punkt, dessen Kenntniss offenbar allem Uebrigen vorausgehen muss, d. i. die Herkunft der zelligen Elemente dieser Neubildungen. Denn darüber wollen wir uns nicht täuschen, dass keine der zahlreichen, meistens auf die histologische Structur des Entstehungsortes begründeten Hypothesen darüber es bisher weiter, als bestenfalls bis zu einer gewissen Wahrscheinlichkeit gebracht hat, und bewiesen ist weder die Abkunft der Zellen dieser Geschwülste aus den Endothelien der Lymphgefässe, noch aus den Zellen der Gefässadventitia, noch aus den fixen oder den Wanderzellen des Bindegewebes.“

Erst mit KOCH's berühmter Entdeckung des Tuberkelbacillus als des specifischen Krankheitserregers war die Möglichkeit einer exacteren Forschung

---

[1]) Virchow's Archiv Bd. 82, 83, 87 u. 88.

über die Histogenese der Tuberkelelemente gegeben worden. Die KOCH'sche Entdeckung hatte nicht so sehr in dem Sinne einen Einfluss, dass etwa jetzt erst die Constatirung des richtigen Verhältnisses zwischen Scrophulose, Lupus, Tumor albus, Caries, käsige Pneumonie etc. zur Tuberkulose erkannt worden wäre — denn dies war ja eigentlich schon vorher vollkommen festgestellt —, sondern vielmehr den Einfluss, dass alle Widersprüche verstummen mussten, die sich noch immer, wenn auch nur vereinzelt, erhoben; so hob z. B. ARNOLD [1]) noch in seiner Studie über den miliaren Tuberkel in den Lymphdrüsen eine Reihe entscheidender Unterschiede zwischen Tuberkulose und Skrophulose hervor. Doch noch in einem anderen Sinne war die Entdeckung KOCH's speciell für die Erforschung der Histogenese des Tuberkels von Bedeutung, insofern nämlich, als dadurch die Möglichkeit nicht so sehr der künstlichen Infection überhaupt, die man ja schon kannte, gegeben war, sondern dass man in die Lage versetzt war, mit Reinculturen von Tuberkelbacillen die Infectionen zu machen, und so durch die Anwesenheit der Tuberkelbacillen geleitet, die erste Spur der Tuberkelbildung verfolgen konnte.

KOCH [2]) selbst hatte in seiner berühmten Arbeit die Frage nach der Histogenese des tuberkulösen Processes kurz berührt und war der Ansicht, dass die in den Körper eingedrungenen Tuberkelbacillen durch Wanderzellen verbreitet werden, und hielt es für das Wahrscheinlichste, dass die mit den Bacillen beladenen Wanderzellen, wenn sie zum Stillstand gelangt sind, sich in die epitheloiden und Riesenzellen des Tuberkels umwandeln, lässt jedoch die Möglichkeit offen, dass die Bacillen nach Untergang der Wanderzellen von den fixen Zellen der Umgebung aufgenommen werden und diesen letzteren dann die epitheloide Beschaffenheit verleihen.

In grossem Style wurden die Arbeiten über die Histogenese des Tuberkels in Berücksichtigung der durch die Entdeckung des Tuberkelbacillus wesentlich geänderten Sachlage von BAUMGARTEN [3]) wieder aufgenommen, der seine Studien an mit Tuberkulose künstlich inficirten Kaninchen anstellte, und der in besonders eingehender Weise die Kerntheilungsfiguren bei dem Studium der Histogenese des Tuberkels verwerthete.

Die Untersuchungen BAUMGARTEN's, die sich auf den Tuberkel der Iris, Hornhaut, Lymphdrüsen, Lunge, Nieren, Leber, Milz, des Knochenmarkes, Netzes und Darmes erstreckten, führten bezüglich aller Organe zu übereinstimmenden Resultaten, die, mit Zuhülfenahme der verschiedensten Färbe- und Untersuchungsmethoden gewonnen, viel sicherer erscheinen, als die früheren. — BAUMGARTEN fasst dieselben folgendermaassen zusammen: „Resümiren wir schliesslich unsere die Histogenese des tuberkulösen Processes betreffenden Untersuchungen, so haben wir, entgegen den herrschenden Vorstellungen, welche bekanntlich dahin lauteten, dass der Tuberkel als eine Ansammlung emigrirter farbloser Blutzellen beginne, und dass sich aus diesen emigrirten farblosen Blutzellen allmählich die epitheloiden und Riesenzellen des Tuberkels entwickelten, gefunden, dass in allen darauf untersuchten Organen nach der Invasion der Tuberkelbacillen in das normale Gewebe die fixen Gewebszellen, sowohl diejenigen bindegewebigen, als auch diejenigen epithelialen Charakters, bei der Tuberkelentwicklung den ersten Angriffspunkt bilden, und dass ausschliesslich sie es sind, welche durch die in ihrem Leibe oder in der nächsten Nähe befindlichen specifischen

[1]) Virchow's Archiv Bd. 87.
[2]) Mittheilungen aus dem kais. Gesundheitsamte II.
[3]) Ueber Tuberkel und Tuberkulose, 1885.

Parasiten zur Proliferation angeregt, aus ihrem Leibe die sogenannten Epitheloid- und Riesenzellen des Tuberkels erzeugen. Ausser der Wirkung auf die fixen Gewebszellen üben die in dem lebenden Gewebe sich vermehrenden Tuberkelbacillen aber in zweiter Linie auch einen pathologischen Einfluss auf die Wandungen der in das inficirte Parenchym eingeschlossenen Gefässe aus, der zufolge sich eine typische entzündliche Extravasation farbloser Blutzellen entwickelt, welche die bisher ausschliesslich oder fast ausschliesslich aus epitheloiden Elementen zusammengesetzte Tuberkelknötchen mit leukocytären Elementen versieht, wodurch die Knötchen allmählich die Structur des grosszelligen LANGHANS-WAGNER-SCHÜPPEL'schen Tuberkels mit derjenigen des kleinzelligen VIRCHOW'schen Lymphoidzellentuberkels mehr oder minder vollständig vertauschen."

Den Ansichten BAUMGARTEN's hat sich ein grosser Theil der Forscher angeschlossen, und es bestehen dieselben namentlich bei der deutschen Schule noch zum grössten Theile zu Recht. Dagegen wird von METSCHNIKOFF und seinen Schülern eine andere Ansicht auf das lebhafteste verfochten.

METSCHNIKOFF [1]) behauptet, dass die Tuberkelbacillen, mögen dieselben unter die Haut, in die vordere Augenkammer oder direct in's Blut injicirt werden, überall gleich von den Mikrophagen (polynucleären Leukocyten) aufgefressen werden. Zu diesen gesellen sich nach kurzer Zeit die Makrophagen, welche sich dem Eiter beigemischt oder im Blute gleichfalls der Bacillen bemächtigen und oft von ihnen strotzend erfüllt sind. Während es im Eiter zu keiner Weiterbildung kommt, wachsen die Makrophagen im Blute (namentlich in den Lungen) zu epitheloiden Zellen aus. Auch aus den Lymphocyten entständen Makrophagen und epitheloide Zellen. Zu den gleichen Resultaten kommen GILBERT und GIRODE [2]), welche glauben, dass die durch intravenöse Injection von Tuberkelbacillenreincultur bei Kaninchen hervorgerufenen tuberkulösen Granulationen nur aus Leukocyten bestehen, die sich in epitheloide Zellen umgewandelt haben. Auch STSCHASSNY [3]) hält die Entstehung von epitheloiden Zellen aus Leukocyten für bewiesen, die aus fixen Bindegewebszellen für mindestens noch fraglich.

YERSIN [4]) fasst seine Untersuchungsergebnisse dahin zusammen, dass die injicirten Bacillen — die Injectionen waren intravenös erfolgt — zunächst die Bildung eines Fibrincoagulums bewirken, auf dem sie sich vermehren, ohne dass bis zum 5.—7. Tage eine Reaction des Organismus zu erfolgen scheint. Dann kommt es zu einer Ansammlung von Leukocyten um die Bakterien, welche von den Zellen aufgenommen werden. Unter der Einwirkung wahrscheinlich einer Diastase, die sie secerniren, sieht man die Leukocyten, in denen die Bacillen enthalten sind, sich mit einem kleinen Hofe von Fibrin umgeben, welches sich um sie zusammenzieht und den Zellkörper der auf diese Weise entstandenen epitheloiden Zellen bildet. YERSIN hat es nicht versucht, bei dem von ihm angenommenen Entstehungsmodus der epitheloiden Zellen die grosse Differenz in dem Aussehen der Kerne zwischen Epitheloidzellen und Lymphocyten zu erklären. Bemerkenswerth ist, dass sich bei der von YERSIN angewandten intravenösen Injection der

---

[1]) Virchow's Archiv Bd. 113. Annales de l'institut Pasteur 1888. Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation, Paris 1892.

[2]) Congrès de la tuberculose 1891.

[3]) Virchow's Archiv Bd. 115.

[4]) Annales de l'institut Pasteur 1888.

Tuberkelbacillen unter 32 Versuchsthieren nur bei einem Tuberkelbacillen in der Lunge gefunden haben.

Eine weitere Arbeit, welche sich gegen die Befunde BAUMGARTEN's wendet, ist die von BORREL über den experimentellen Tuberkel der Lunge [1]) und der Niere. [2]) BORREL unterscheidet zwischen einem „Tubercule initial" und einer „Reaction secondaire", welch' letztere eine Fortpflanzung des tuberkulösen Processes auf dem Lymphwege bedeutet. BORREL betrachtet sowohl die rings um die injicirten Bacillen — gleichfalls intravenöse Injection — zuerst auftretenden polynucleären Leukocyten, als auch die gleichsam in einer zweiten Etappe, später und rings um die polynucleären sich ansammelnden, den epitheloiden entsprechenden Zellen als direct präformirte Bestandtheile des Blutes, ohne dabei an dem bedeutenden Unterschied in dem Aussehen zwischen den im Blute vorhandenen mononucleären Leukocytenformen und den epitheloiden Zellen Anstoss zu nehmen. BORREL erkennt zwar das Auftreten von Kerntheilungsfiguren mit BAUMGARTEN an, verlegt sie aber wesentlich in die leukocytären Elemente. Die Karyokinese der fixen Gewebselemente hält er für viel zu spärlich, um die Bildung des Tuberkels zu erklären und misst diesen karyokinetischen Figuren der fixen Gewebszellen keine für die Genese ausschlaggebende Bedeutung bei.

Dagegen schliesst sich von französischen Forschern STRAUS [3]) enger an BAUMGARTEN an, indem er die primordialen und charakteristischen zelligen Elemente des Tuberkels aus den fixen Gewebszellen auf dem Wege der Karyokinese entstehen lässt, während er die ausgewanderten lymphoiden Elemente einer progressiven Entwicklung nicht für fähig hält, sondern glaubt, dass dieselben sehr schnell der nucleären Fragmentation, der Chromatolyse und den anderen regressiven Modificationen der Zellen auf dem Wege der Auflösung verfallen.

Gegen die Befunde der METSCHNIKOFF'schen Schule und das Streben derselben, alle bei der Tuberkelbildung auftretenden Zellen als Wanderzellen, resp. farblose Elemente des Blutes zu erklären, kehrt sich auch die Arbeit von KOSTENITSCH und VOLKOW [4]), die folgende Stadien bei der Entwicklung des Tuberkels unterscheiden:

1. Bildung eines serofibrinösen Exsudates,
2. Auswanderung mehrkerniger Leukocyten, welche sich in grosser Menge anhäufen und mit ihrem Untergange enden,
3. Wucherung der Gewebszellen und Umwandlung derselben in epitheloide Zellen,
4. Auswanderung einkerniger Leukocyten, welche hauptsächlich die peripheren Abschnitte der Tuberkel einnehmen und die Nachbargebiete infiltriren,
5. secundäre Auswanderung mehrkerniger Leukocyten (in mässiger Menge) zur Zeit der Degeneration des Tuberkels.

Durch parallel laufende Versuche, in denen statt Tuberkelbacillen chinesische Tusche injicirt wurde, gelang es KOSTENITSCH und VOLKOW festzustellen, dass die ersten Stadien der Erscheinungen lediglich bedingt seien durch die Wirkung der Tuberkelbacillen als Fremdkörper und erst mit der

---

[1]) Annales de l'institut Pasteur 1893.
[2]) Annales de l'institut Pasteur 1894.
[3]) La tuberculose et son bacille, 1895.
[4]) Archiv de méd. expériment. 1892.

Wucherung der Gewebszellen die für die Tuberkulose specifischen Erscheinungen beginnen.

In dieser Arbeit werden also im Wesentlichen die Untersuchungen BAUMGARTEN's bestätigt, wenn auch den Wanderzellen (in Anlehnung an BORREL) eine grössere Bedeutung beigemessen wird, als es seiner Zeit BAUMGARTEN gethan hat, ohne dass ihnen jedoch eine active Theilnahme an dem Aufbau des Tuberkels eingeräumt würde.

In der Besprechung dieser Arbeit sucht BAUMGARTEN [1]) nach einem Grund dieser Differenz der Befunde und glaubt diesen darin zu finden, dass KOSTENITSCH und VOLKOW, die mit Reinculturen arbeiteten, viel grössere Mengen von Tuberkelbacillen injicirt hätten, mit diesen aber auch eine grosse Anzahl todter, deren Bakterienprotein leicht an das Gewebe abgegeben wird und chemotaktische Wirkung erzeugt. Auch SCHIECK [2]) hält in einer Arbeit über die Tuberkulose der Kaninchencornea die Entstehung der epitheloiden Zellen aus den fixen Zellen der Cornea für erwiesen, das Vorhandensein von Leukocyten hänge von der Art der Infection ab, doch könne er von den Leukocyten nicht den sicheren Nachweis führen, dass sie sich in epitheloide Zellen umwandeln.

Einen zwischen beiden Theorieen vermittelnden Standpunkt nimmt eine Reihe anderer Autoren ein, indem sie beide Arten der Entstehung epitheloider Zellen, sowohl aus den fixen Zellen, als auch aus Wanderzellen für möglich hält. Zu diesen gehört PAWLOWSKY [3]), welcher Bacillen in das Kniegelenk von Kaninchen injicirte und die theils frei, theils in Wanderzellen eingeschlossen, in das Gewebe vordringenden Bacillen die epitheloiden Zellen sowohl aus Leukocyten, als auch aus fixen Gewebszellen hervorrufen lässt.

Zu den gleichen Resultaten kommt POLLIET [4]), während sich BRISSAUD und TOUPET [5]) mehr der BAUMGARTEN'schen Ansicht nähern. Auch WELCKER [6]) steht auf dem Standpunkte, dass eine Entstehung der epitheloiden Zellen sowohl aus den Wanderzellen, als auch aus den fixen Zellen als möglich zugestanden werden müsse.

Ganz kurz möchte ich noch der Versuche Erwähnung thun, die sich mit den Folgeerscheinungen nach Injection abgetödteter Culturen von Tuberkelbacillen beschäftigen. WYSSOKOWICZ [7]), MAFUCCI [8]), PRUDDEN und HODENPYL [9]), KOCH [10]), KOSTENITSCH [11]), STRAUS [12]), GAMALEIA [13]), VISSMANN [14]),

---

[1]) Baumgarten's Jahresbericht 1892.

[2]) Beiträge zur pathologischen Anatomie u. allgem. Pathologie 1896.

[3]) Annales de l'institut Pasteur 1892.

[4]) Étude sur la tuberculose expérimentale et spontanée du foie, Thèse de Paris 1892.

[5]) Études expér. et clin. sur la tuberculose, publiées par Verneuil I. 1887.

[6]) Beiträge zur patholog. Anatomie u. allg. Pathologie 1895.

[7]) Mittheilungen aus Dr. BREHMER's Heilanstalt 1890.

[8]) Centralblatt für allg. Pathologie etc. 1890.

[9]) New-York medical Journal 1891.

[10]) Deutsche med. Wochenschrift 1891.

[11]) Archiv de méd. expérim. 1893.

[12]) Archiv de méd. expérim. 1891.

[13]) Archiv de méd. expérim. 1891 u. VERNEUIL, Études sur la tuberculose III.

[14]) Virchow's Archiv Bd. 129.

MASUR und KOCKEL[1]) kamen übereinstimmend zu dem Resultate, dass die durch die Injection abgetödteter Culturen gesetzten Veränderungen den durch virulente Bacillen hervorgerufenen Tuberkeln sehr ähnlich wären, nur bezüglich der regressiven Metamorphosen besteht eine Differenz insofern, als GAMALEIA im Gegensatze zu allen anderen berichtet, dass die Knötchen einer centralen Verkäsung verfallen, was von den übrigen geleugnet wird; PRUDDEN und HODENPYL, VISSMANN und ABEL geben an, dass sich die tuberkelähnlichen Producte der todten Bakterien innerhalb der Lunge in fibröses Gewebe umwandeln und mit Hinterlassung einer kleinen Narbe ausheilen. Als Grund dieser Veränderungen wird übereinstimmend ein Gift angenommen, das in den abgetödteten Bacillen enthalten und an das Protoplasma derselben gebunden erst im Organismus durch allmählichen Zerfall frei wird.

Ueberblicken wir nun kurz den heutigen Stand der Frage nach der Herkunft der Tuberkelelemente, so finden wir zwei Parteien mit ihren Ansichten einander mehr oder weniger scharf gegenüberstehend, auf der einen Seite BAUMGARTEN und seine Anhänger, auf der anderen Seite METSCHNIKOFF und seine Schüler, ausserdem einige, die Uebergänge zwischen beiden Ansichten darstellen. Beiden Parteien gemeinschaftlich ist jedoch die Lehre, dass der Tuberkelbacillus als Erreger der Tuberkulose oder dessen Toxine den Reiz abgeben, welcher entweder aus den fixen Gewebszellen, oder den Wanderzellen, oder endlich aus beiden Elementen die Entstehung der epitheloiden Zellen bewirkt. —

Der Gegensatz zwischen den beiden am meisten entgegengesetzten Ansichten lässt sich kurz folgendermassen zusammenfassen: Nach der Ansicht von METSCHNIKOFF handelt es sich bei der Tuberkulose darum, dass zu Anfang zwar polynucleäre Leukocyten aus dem Blute auswandern und sich der Tuberkelbacillen bemächtigen, dass dieselben aber keine Schutzkraft für den Organismus besitzen. Der eigentliche Kampf gegen die Tuberkelbacillen wird erst durch die sogenannten Makrophagen, d. h. grosse meist einkernige Phagocyten aufgenommen. Diese sollen nun nach der BORREL'schen Angabe, die mit der ursprünglichen METSCHNIKOFF'schen nicht so ganz identisch ist, Lymphocyten entsprechen, die ebenfalls aus dem Blute auswandern und sich zu grosskernigen epitheloiden Zellen umwandeln. Die BAUMGARTEN'sche Ansicht hingegen negirt in ihrer extremen Auffassung den Zufluss von polynucleären Leukocyten vollständig, doch giebt BAUMGARTEN immerhin zu, dass ein solches primäres Auftreten von Leukocyten unter Umständen erfolgen kann. Das Wesentliche für die BAUMGARTEN'sche Auffassung und die vieler anderer ist vielmehr das, dass sie die grosskernigen epitheloiden Zellen von fixen Elementen, sei es bindegewebiger, sei es anderer Natur, ab-

[1]) Ziegler's Beiträge zur patholog. Anat. etc. 1890.

leitet. Manche Autoren bilden einen Uebergang und hier müssen besonders die Ansichten von Kostenitsch und Volkow in Erinnerung gebracht werden, in deren Auffassung aber der wesentliche Theil mit der von Baumgarten übereinstimmt, indem auch sie nämlich die Herkunft der grossen epitheloiden Zellen aus Abkömmlingen von vermehrten fixen Elementen auffassen. Dass bei der Tuberkelbildung eine Zellvermehrung statt hat, ist unleugbar. Die positiven Befunde der Kerntheilungsfiguren nicht nur von Baumgarten, sondern auch von anderen lassen darüber keinen Zweifel, und auch wir haben in geeignet vorbereiteten Präparaten, um dies gleich vorwegzunehmen, reichlich Kerntheilungsfiguren wahrnehmen können. Borrel hat für die Entstehung der grosszelligen Tuberkelelemente aus Lymphocyten eigentlich keinen einzigen stringenten Beweis vorgebracht, wenn man auch die von ihm gemachten thatsächlichen Angaben für bewiesen gelten lassen kann. — Er stützt seine Angabe, dass es sich bei diesen Elementen um ausgewanderte Lymphocyten handelt, wesentlich darauf, dass die betreffenden Zellen nach seinen Erfahrungen durch Eigenbewegung an die Stelle des Kampfes herangekommen sein müssen. Eine solche Beobachtung reicht aber bei weitem noch nicht aus, um die Herkunft dieser Zellen aus ausgewanderten farblosen Blutelementen, resp. aus wandernden Lymphkörperchen zu beweisen. Wir wissen jetzt durch vielfältige Untersuchungen, dass gerade die junge Brut von fixen Elementen eine exquisite Beweglichkeit und Fressfähigkeit an den Tag legt. Selbst sogenannte Uebergänge zwischen den kleinen Lymphocyten und den grosskernigen epitheloiden Zellen können aus dem Grunde nicht als beweisend für den Ursprung der grosszelligen Elemente aus Lymphkörperchen angesehen werden, weil nach den Erfahrungen der letzten Jahre in der Brut der neugebildeten Bindegewebszellen vielfach Elemente vorkommen, die man von Lymphkörperchen nicht unterscheiden kann, sodass man nie wissen kann, ob Zellen, von denen die Uebergänge zu den grosszelligen Gebilden existiren, echte Lymphocyten oder Abkömmlinge von fixen Bindegewebs-, Endothel- etc. -Zellen sind. Da aber der ganze Beweis von Borrel sich in seinem thatsächlichen Theile eigentlich nur auf diese Beweglichkeit stützt, so kann man nicht umhin, den Beweis als nicht erbracht anzusehen. Borrel hat nun zwar auch Kerntheilungsfiguren in seinen Präparaten wahrgenommen, deutet sie aber zum grossen Theile für solche von emigrirten Elementen, eine Annahme, die nach dem eben Gesagten durchaus nicht ohne Weiteres zulässig ist.

Wenn man nun bedenkt, dass Baumgarten, Kostenitsch und Volkow u. s. w. positiv die Anwesenheit von Kerntheilungsfiguren in fixen Elementen nachgewiesen haben, so muss man diesen positiven Nachweis höher schätzen, als das nach dieser Richtung

hin negative Resultat der BORREL'schen Untersuchungen. Gegen die BORREL'sche Auffassung, dass die epitheloiden Zellen aus Lymphkörperchen stammen sollen, spricht auch noch der Umstand, dass der Nachweis einer Entstehung von Zellen mit so grossen Kernen aus Lymphkörperchen auf anderen Gebieten bisher noch nicht erbracht worden ist, und dass man daher doch andere Stützen, als die von BORREL vorgebrachten für seine Ansicht fordern müsste, um den Nachweis eines solchen Ueberganges als erbracht anzusehen. — Es muss ausdrücklich bemerkt werden, dass mit dieser Zurückweisung der Anschauung, dass die grosskernigen Elemente aus Lymphkörperchen hervorgegangen sein sollen, über das eigentliche Wesen der METSCHNIKOFF'schen Auffassung über die Tuberkelbildung noch durchaus kein Urtheil gefällt ist. Auch die Abkömmlinge der Bindegewebszellen, die ja nach der METSCHNIKOFF-schen Ansicht ebenfalls in die grosse Klasse der Makrophagen gehören, könnten durchaus, den METSCHNIKOFF'schen Anschauungen entsprechend, den Kampf mit den Tuberkelbacillen aufnehmen, und wir wollen diese Frage, da sie für den Zweck unserer Untersuchungen nicht in Betracht kommt, hier vollkommen unerörtert lassen. —

Selbst wenn wir uns aber durchaus auf den METSCHNIKOFF'schen Standpunkt stellen, dass es sich wesentlich um einen Kampf der Makrophagen gegen die Tuberkelbacillen handelt, bei dem namentlich die Riesenzellenbildung eine Rolle spielt, so wäre mit der blossen Anerkennung dieser Thatsache das Räthsel der Tuberkelbildung noch nicht gelöst. Wir sehen ja nach METSCHNIKOFF die Makrophagen noch vielfach in einen solchen Kampf treten. Auch bei der Altersatrophie[1]) z. B. sind nach dieser Auffassung die Makrophagen wesentlich betheiligt. Während wir aber bei der Altersatrophie als schliesslichen Ausgang dieses Kampfes eine einfache Zunahme des faserigen Stützgewebes (Bindegewebe, Neuroglia etc.) sehen, finden wir hier als Resultat desselben in den typischen Fällen ein ganz eigenartiges Gewebsproduct, eben den miliaren Tuberkel, der auch abgesehen von der Verkäsung, solange nicht eine Ausheilung erfolgt ist, ein typisches, von dem gewöhnlichen Narbengewebe z. B. bei der Altersatrophie ganz abweichendes Product darstellt. Das faserige Bindegewebe tritt hier ganz zurück gegen die Zellen, resp. die Verkäsung, es fehlen die Gefässe, und die Zellen selbst wandeln sich nicht in typische schmalkernige resp. kleinkernige Gebilde mit spärlichem Zellleibe um, sondern sie bleiben grosskernig mit verhältnissmässig grossem Zellleibe. Es musste daher unter allen Umständen der Unterschied in diesem Kampfe der Makrophagen mit den Tuberkelbacillen gegen die sonstigen Makrophagenkämpfe klargestellt werden, wenn man nach dieser Auffassung das Wesen des Tuberkels verstehen sollte.

[1]) L'année biologique 1899.

In der Discussion spielt ja unter Anderem auch die Frage über die Genese der Riesenzellen eine Rolle, die wir im folgenden nicht weiter berühren wollen, über die wir aber doch hier eine Bemerkung zu machen nicht unterlassen können. —

Nach der BORREL'schen Auffassung sollen die Riesenzellen einfach dadurch entstehen, dass die Lymphocyten zusammenfliessen zu einem syncitiumartigen Gebilde. Die sonderbare Gestalt der Riesenzellen mit ihren randständigen Kernen soll dadurch erfolgen, dass die Ausläufer der Zellen nach den Tuberkelbacillen hingeschickt werden, die in typischen Fällen auf einer Seite der Zellen liegend gedacht werden müssen, und dass diese ausgestreckten Ausläufer dann den kernlosen Abschnitt der Riesenzellen darstellen.

So einfach kann die Sache aber nicht liegen. Denn in vielen Fällen würde die Menge des Protoplasmas im Verhältniss zur Anzahl der Kerne viel, viel zu gross sein, um sich aus den einfach verschmolzenen Zellleibern von Lymphocyten erklären zu lassen. Fernerhin stimmt das garnicht, dass etwa die Tuberkelbacillen immer im äussersten Ende der als verschmolzen gedachten Zellausläufer liegen. Im Gegentheile, wie WEIGERT[1]) durch Zählung nachgewiesen hat, ist bei weitem die häufigste Lage der Tuberkelbacillen die an der Grenze zwischen Kern und Zellleib, sodass es vollkommen genügt hätte, wenn die Zellen ohne die Aussendung so ungeheuer langer Ausläufer mit einander verschmolzen wären. — Es müsste demnach unter allen Umständen angenommen werden, dass auch bei einer etwaigen Zellverschmelzung in diesem syncitiumartigen Gebilde secundäre Veränderungen vorgegangen sind, ohne die man sich die eigenthümliche Form der Zellen und die Lagerung der Kerne und der Bacillen gar nicht erklären könnte, ganz abgesehen davon, dass auch hier wiederum die Gestalt der Kerne so vollkommen von denen der Lymphocyten abweichend ist, dass man ohne die allerstriktesten positiven Beweise nach den bisherigen Erfahrungen die Umwandlung von Lymphocyten in so grosskernige Gebilde nicht wohl annehmen kann. Um diese Schwierigkeit würde man wohl herumkommen, wenn man nicht Lymphocyten, denen man unter diesen Verhältnissen auch eine besonders grosse (ebenfalls noch nicht nachgewiesene) Beweglichkeit zutrauen müsste, sondern jene Makrophagen, die Abkömmlinge fixer Elemente sind, als Verschmelzungselemente ansehen würde. Mit einer solchen Annahme würde sich die WEIGERT'sche Auffassung (l. c.) immerhin vertragen. Das Wesentliche derselben ist nämlich nicht sowohl die Herkunft der Riesenzellen aus einer Zelle, als vielmehr die Einwirkung des Tuberkelbacillus auf das Zellprotoplasma. WEIGERT hat ausdrücklich

[1]) Zur Theorie der tuberkulösen Riesenzellen. Deutsche medicinische Wochenschrift 1885.

angegeben, dass eine Riesenzellenbildung (von ihm Pseudoriesenzellenbildung genannt) aus verschmolzenen Zellen auch in seinem Sinne sehr wohl denkbar wäre. Nach der WEIGERT'schen Annahme handelt es sich um eine partielle Zellnekrose, die auch bei der Annahme einer Verschmelzung von Zellen die beste Erklärung für das eigenthümliche Verhalten der Riesenzellen abgeben würde.

Es muss bemerkt werden, dass WEIGERT darauf hingewiesen hat, dass diese partielle Zellnekrose auch die sonst garnicht erklärliche sonderbare Wirtelstellung der Zellen (ARNOLD) erklärt, die vielen verkästen Tuberkeln ein so charakteristisches Gepräge giebt, dass man aus ihr schon die Diagnose auf Tuberkulose mit Wahrscheinlichkeit stellen kann, ebensogut, als wenn Riesenzellen vorhanden wären. Die WEIGERT-sche Auffassung würde sich sogar mit der METSCHNIKOFF'schen Theorie des Phagocytosecharakters vertragen, wenn man dabei annehmen würde, dass beim Kampfe der aufgenommenen Tuberkelbacillen die Zellen oder Zellconglomerate nicht wie bei der Verkäsung total, sondern nur partiell unterliegen.

Wir deuten diese Fragen nur an, da sie für das Thema unserer Arbeit irrelevant sind. Dasjenige, worauf es bei unserer Arbeit ankommt, ist vielmehr etwas ganz anderes.

Wenn man zugiebt, dass bei der Tuberkulose nicht bloss eine Anlockung von leukocytären Elementen des Blutes erfolgt, sondern eine active Vermehrung von fixen Elementen, namentlich von Bindegewebs- und Endothelzellen, so tritt die Frage an uns heran, durch welche Momente diese formative Reizung der fixen Elemente angeregt und andrerseits die Eigenthümlichkeit des nach dieser Reizung entstehenden Gewebsproductes erklärt würde. —

BAUMGARTEN begnügt sich mit der Annahme, dass eben der Tuberkelbacillus einen directen Reiz auf die fixen Elemente ausübt. Diese Annahme kann man nicht gelten lassen, wenn man sich auf den WEIGERT'schen Standpunkt stellt, den er seit so langer Zeit vertritt, und den er kürzlich in seinen „neuen Fragestellungen in der pathologischen Anatomie“[1]) wieder zusammengefasst hat. Nach diesen ist eine solche directe Anregung zur Zellwucherung nicht denkbar. Die Zellwucherung wird vielmehr nach WEIGERT's Annahme dadurch hervorgerufen, dass durch irgend eine Gewebsschädigung ein Hinderniss für die in den Zellen vorhandene Wucherungsfähigkeit fortgeschafft wird. — Eine solche Gewebsschädigung kann einmal die vorhandenen alten Zellen selbst betreffen, andrerseits das vorhandene Zwischengewebe, welches ebenfalls als Wucherungshinderniss anzusehen ist, wie in der genannten Schrift auseinandergesetzt

---

[1]) Gesellschaft deutscher Naturforscher und Aerzte, Verhandlung. 1896, Allgem. Theil und Deutsche med. Woch. 1896.

wird. Weder BAUMGARTEN noch irgend einer der anderen Autoren hat derartige primäre Schädigungen erwähnt. Es hat auch keiner sich um diese bei seinen Untersuchungen irgendwie gekümmert, und es war nun meine Aufgabe nachzusehen, ob eine derartige Schädigung als primäre Wirkung des Tuberkelbacillus sich irgendwie erkennen liess oder nicht. Nur dieser Aufgabe ist im folgenden wesentlich die Aufmerksamkeit zugewendet worden, und es hat sich dabei herausgestellt, dass in der That eine solche primäre Schädigung existirt, und dass die Annahme eines in specifischer Richtung schädigend wirkenden Bacilleneinflusses auch die specifische Structur des Tuberkels wenigstens in ihren Grundzügen verständlich macht. Es wären ja noch eine grosse Anzahl von Fragen, namentlich zur Controle der Richtigkeit der Angaben von vielen Autoren über die specielle Oertlichkeit der Gewebswucherung zu lösen gewesen, doch reichte meine für diese Aufgabe verfügbare Zeit nicht aus, um diesen Aufgaben gerecht zu werden, und es möge daher entschuldigt werden, wenn meine Arbeit eine lückenhafte geblieben ist. —

Präcisiren wir also zunächst unsere Fragestellung. Dieselbe wird lauten: Gehen bei der Bildung des Tuberkels der Wucherung der fixen Gewebszellen, als deren Resultat wir die Bildung der epitheloiden Zellen ansehen können, irgend welche Schädigungen in den betreffenden Geweben voraus?

Bevor ich zur Mittheilung der auf die Beantwortung dieser Frage sich beziehenden histologischen Befunde übergehe, sei es mir gestattet, zunächst der technischen Momente mit einigen Worten Erwähnung zu thun.

Zur Injection wurden 12 Tage alte Glycerin-Bouillonculturen von Tuberkelbacillen verwendet. Dieselben wurden durch möglichst sorgfältiges Verreiben in 0,85 % Kochsalzlösung emulgirt. Eine vollständig gleichmässige Emulsion, die gar keine grösseren Partikelchen enthält, ist jedoch ausserordentlich schwer zu erhalten. Das Verhältniss zwischen der Menge der Tuberkelbacillen und der Suspensionsflüssigkeit war in den verschiedenen Versuchsreihen verschieden; 1 : 80, 1 : 100, 1 : 250 und 1 : 500 waren die gewählten Gewichtsverhältnisse zwischen der Substanz der Tuberkelbacillen und der Kochsalzlösung. Von dieser Emulsion wurden grossen, ausgewachsenen Thieren 4 ccm in die linke Ohrvene injicirt. Die Differenz in dem histologischen Bilde, ich möchte das gleich hier vorweg nehmen, zwischen den mit concentrirteren und verdünnteren Emulsionen injicirten Kaninchen bestand lediglich in der Anzahl der sich bildenden Knötchen, d. h. in der Anzahl derjenigen Lungengefässe, in welchen Häufchen von Bacillen nachgewiesen werden konnten. Die Entwicklung des einzelnen Knötchens jedoch war stets die gleiche. Der weitaus grösste Theil der injicirten Bacillen blieb in den Lungengefässen liegen, doch stets waren auch in den übrigen Organen, die daraufhin untersucht wurden (Leber, Milz und Niere), Tuberkelbacillen, wenn auch spärlich nachweisbar.

In einer anderen Reihe von Versuchen wurde in die vordere Augenkammer behufs Beobachtung der Entwicklung des Iristuberkels Bacillen-

emulsion in den genannten Emulsionsverhältnissen eingespritzt. Die Injectionen wurden mit einer PRAVAZ'schen Spritze mit feiner Kanüle ausgeführt. Ursprünglich wurden 0,1—0,2 ccm der Emulsion eingespritzt, in den späteren Versuchen 0,05 ccm; dafür wurden aber zu diesen Injectionen die stärkeren Concentrationen verwendet. Der Grund dafür sowie für den Umstand, dass die Tuberkelbacillen nicht, wie es gewöhnlich geschieht, in Substanz, nach Eröffnung der vorderen Augenkammer mit der Lancette, in dieselbe eingebracht wurden, lag darin, dass wir nach Möglichkeit den Abfluss des Kammerwassers vermeiden wollten, um nicht eventuell dadurch Schädigungen des Epithels der Processus ciliares (GRAAFF) zu bewirken, die dann zu falschen Deutungen hätten Anlass geben können. Dass alle diejenigen Thiere, bei welchen es trotz aller Vorsicht bei der Operation selbst zu einer Verletzung der Iris gekommen war, aus der Versuchsreihe ausgeschaltet wurden, ist ja selbstverständlich.

Diese Injectionen wurden am hiesigen königlichen Institute für experimentelle Therapie mit gütiger Erlaubniss des Herrn Geheimrath Prof. EHRLICH ausgeführt, und ich wurde bei den Versuchen selbst von den Herrn Geh. Rath Prof. DÖNITZ und Stabsarzt Dr. MARX in der liebenswürdigsten Weise unterstützt. Es ist ein Gebot der Pflicht, wenn ich mir erlaube, den genannten Herren für ihr liebenswürdiges Entgegenkommen besten Dank zu sagen.

Da es sich uns, wie es ja aus der Fragestellung hervorgeht, nur um die allerersten Veränderungen bis zur Bildung des epitheloiden Tuberkels handelte, so wurde nicht etwa der Tod der Thiere abgewartet, sondern dieselben in entsprechenden Intervallen durch Chloroform getödtet. Die Organe wurden sogleich excidirt und zur mikroskopischen Untersuchung weiter vorbereitet. Als Fixirungs- und Härtungsmittel wurde meist Alkohol verwendet, nur die Bulbi, die im Ganzen gehärtet werden sollten, wurden zunächst für 1—2 Tage in 10 % Formol gelegt. Es wurden auch Präparate in FLEMMING'scher Lösung fixirt und mit Safranin gefärbt, um die Kerntheilungsfiguren erkennen zu können, und wir haben schon oben erwähnt, dass solche nach 48 Stunden bis 3 Tagen (nach erfolgter Injection der Bacillen) reichlich constatirt werden konnten. Da aber die Frage über die active Zellvermehrung unserer Aufgabe fern lag, so sollen im Folgenden nur diejenigen Bilder genau beschrieben werden, welche ohne Rücksicht auf Kerntheilungsfiguren vorbereitet wurden. — Die Einbettung erfolgt nach den allgemein gebräuchlichen Regeln theils in Celloidin theils in Paraffin. Die Schnittdicke betrug bei Celloidinschnitten 0,0075 mm, bei Paraffinschnitten 0,004—0,006 mm. Um diejenigen Bilder zu erhalten, wie sie im Folgenden geschildert werden sollen, genügten zwei Färbungen. Es waren dies zwar nicht die einzigen, die versucht wurden, doch ergaben andere Methoden keine neuen Momente, die für die Lösung der Fragen, die für uns in Betracht kamen, von Wichtigkeit gewesen wären.

Die erwähnten zwei Methoden waren folgende:

A. 1. Färbung der Schnitte 1 Stunde bei 37° im Thermostaten in Carbolfuchsin.
   2. Differenzirung mit salzsaurem und 70 % Alkohol. (1 und 2 Bacillenfärbung.)
   3. Färbung mit Hämatoxylin-VAN GIESON in der gewöhnlichen Art und Weise.
   4. Absoluter Alkohol, Xylol, Balsam.

An so behandelten Schnitten erschienen die Bacillen dunkelroth, die

Zellkerne blau bis blauviolett gefärbt, das Zellprotoplasma gelbbraun, das Bindegewebe leuchtend roth gefärbt.

B. 1. Färbung der Schnitte 1 Stunde lang bei 37° in Carbolfuchsin.
2. Differenzirung in salzsaurem und 70% Alkohol. (1 und 2 Bacillenfärbung.)
3. Färben der Schnitte 1 Stunde lang in WEIGERT's Farbflüssigkeit zur Färbung elastischer Fasern.
4. Abspülen in 96% Alkohol. (3 und 4 Färbung der elastischen Fasern.)
5. Nachfärbung in Lithioncarmin und Abspülen in salzsaurem Alkohol. (Contrastfärbung, Kern- und Protoplasmafärbung.)
6. Absoluter Alkohol, Xylol, Balsam.

An diesen Präparaten erscheinen die Tuberkelbacillen dunkelroth mit einem leichten Stich in's Violette, die elastischen Fasern schön dunkelblau, das übrige Gewebe in der Contrastfärbung des Lithioncarmin hellroth mit stärker gefärbten Kernen. Die Bacillen hoben sich immer, trotzdem sie auch roth gefärbt erschienen, durch die intensivere Färbung mit dem leichten Stich in's Violette ganz gut von dem rosa gefärbten Untergrunde ab und waren namentlich bei einiger Uebung, und wenn man die Nachfärbung mit Lithioncarmin nicht zu intensiv werden liess, stets auch dort, wo sie ganz vereinzelt lagen, gut zu erkennen.[1])

Durch diese zwei Färbemethoden war es also möglich Zellkerne, Zellprotoplasma, Bindegewebe und elastische Fasern gefärbt zu erhalten, und gleichzeitig die Bacillen in ihrem Verhältnisse zum Gewebe zu erkennen. Die anfangs gehegte Besorgniss, es könnte die Bacillenfärbung durch die nachträgliche Gewebsfärbung leiden — es ist wenigstens meines Wissens noch nicht der Versuch gemacht worden, die Färbungen in der oben beschriebenen Weise zu combiniren — erwies sich als unbegründet.

Und nun möchte ich mir erlauben, aus meinen zahlreichen Untersuchungsbefunden folgende mitzutheilen:

I.

Das Kaninchen, dem 4 ccm einer Tuberkelbacillen-Emulsion (1:500) in die linke Ohrvene injicirt worden war, wird 6 Stunden nach erfolgter Injection getödtet. Der mikroskopische Befund in der Lunge ist folgender:

In einer Anzahl von Gefässen findet man in kleinere oder grössere Häufchen vereinigt, die rothgefärbten Bacillen. Dieselben liegen zum Theile central im Gefässlumen, zum Theile mehr einer Partie der Wand an. Der von den Bacillen nicht eingenommene Theil des Gefässlumens ist dicht gefüllt von zumeist polynucleären Leukocyten, die namentlich die Bacillenhaufen wie mit einem dichten Wall umgeben (Taf. VIII Fig. 1 u. 2). Das Endothel der Gefässwand fehlt an diesen Gefässen in einem Theile der Circumferenz des Lumens vollständig. Einzelne Endothelien erscheinen von der Gefässwand abgehoben und sind nur noch mit dem einen Ende mit derselben in Verbindung,

[1]) In den beigegebenen Tafeln erscheinen aus rein technischen Gründen der Reproduction Zellkerne und Bacillen im gleichen Farbenton gehalten.

während sie mit dem anderen frei in das Gefässlumen hineinragen. Andere Endothelien wiederum liegen vollständig von der Wand abgelöst frei im Lumen. Die Grösse desjenigen Theiles der Gefässwand, der des endothelialen Ueberzuges beraubt ist, wechselt. Während an einzelnen Gefässen nur ein sehr geringer Theil der Wandung diese Defecte zeigte, sind andere Gefässe zur Hälfte ohne Endothel, wiedere andere zeigen in ihrer ganzen Peripherie nur eine einzige Endothelzelle. Diese Veränderungen betreffen nur solche Gefässe, in deren Innerem Bacillenhaufen nachweisbar sind. An einzelnen Gefässen sind aber ausser dem Endothelverlust auch schon bei Färbung mit Hämatoxylin-VAN GIESON Destructionsprocesse in den anderen Schichten nachweisbar, ja an einigen Stellen erscheint die Gefässwand, die sich bei der erwähnten Färbung durch ihren etwas helleren Farbenton deutlich von dem umgebenden Gewebe abhebt, vollkommen zu Grunde gegangen (Fig. 1 a), sodass das Gefäss gegen das umgebende Gewebe wie geöffnet erscheint. An dieser Oeffnung liegt gewissermaassen ein Strom von Leukocyten, der sich in die Umgebung verbreitet. In diesem Strome fliessen sozusagen auch die Bacillen durch diese Lücke durch die Gefässwand (Taf. VIII Fig. 1 B'). Noch auffallender und überraschender werden die Veränderungen, die sich an den behufs Darstellung der elastischen Fasern gefärbten Präparaten darbieten (Fig. 2). Die das Gefäss rings umspinnenden elastischen Fasern sind in einem grossen Theile der Circumferenz auf eine einzelne Faser oder auf einige wenige reducirt. Stellenweise ist die Schicht elastischer Fasern vollkommen unterbrochen, und es finden sich bald grössere, bald kleinere Lücken, in denen die Gefässe vollkommen der elastischen Fasern entbehren. Fig. 2 Taf. VIII zeigt ein Gefäss aus dieser Lunge schräg getroffen. Während entsprechend der schrägen Schnittrichtung ebenso wie bei b auch bei a eine dickere Schicht elastischer Fasern vorhanden sein sollte, finden wir an dieser Stelle die ganze Schicht elastischer Fasern auf ein dünnes Fäserchen reducirt und an mannigfachen Stellen die elastischen Fasern überhaupt fehlend (Fig. 2 D).

Diese auffallenden Veränderungen finden sich regelmässig, nur in verschiedener Intensität, an allen Gefässen, welche Bacillen enthalten. Die Vermuthung, ob nicht die erwähnten Lücken und Wanddefecte etwa abgehenden Gefässen entsprechen könnten, musste als unbegründet zurückgewiesen werden, wie man sich an hintereinander folgenden Schnitten überzeugen konnte.

Das übrige Lungengewebe erscheint bis auf diejenigen Stellen, an welchen aus den erwähnten Defecten der Gefässwand Leukocyten in die Umgebung auszustrahlen scheinen, ganz normal, abgesehen von einer verschieden hochgradigen Ansammlung polynucleärer Leukocyten in der nächsten Nähe der Bacillen enthaltenden Gefässe, diese mit einem schmalen Saume rings umgebend.

Die Alveolen sind frei, ohne irgend welche desquamirte Epithelien. Die Bacillen sind, soweit sich darüber ein Urtheil abgeben lässt, alle extracellulär gelagert.

II.

Das Kaninchen, dem 4 ccm der Tuberkelbacillen-Emulsion (Verdünnung 1:80) intravenös eingespritzt worden war, wird nach 24 Stunden getödtet.

Mikroskopisch zeigt die Lunge folgenden Befund:

Die Bacillen liegen auch jetzt noch fast ausschliesslich in grösseren Haufen innerhalb der Gefässe; nur vereinzelt sind sie schon ausserhalb derselben im Gewebe nachweisbar, und zwar ebenso wie die intravasculär gelegenen meist extracellulär, einzelne aber auch in Zellen eingeschlossen. Das Gefässlumen, insoweit es nicht von den Bacillenhaufen eingenommen ist, ist dicht gefüllt mit Leukocyten von vornehmlich polynucleärem Charakter. Auch ausserhalb der Gefässe finden sich allenthalben im Gewebe polynucleäre Leukocyten, und zwar sowohl reichlicher, als auch weiter von den Gefässen entfernt, als in den früher beschriebenen Präparaten, jedoch auch nicht vergleichsweise so zahlreich, wie innerhalb der Gefässe (Taf. VIII Fig. 3 und 4). Ausser den Leukocyten finden sich aber innerhalb der Gefässe ganz regellos zwischen den erstgenannten Formelementen Zellen, die sich von den Leukocyten durch ihren hellen bläschenförmigen Kern, ein deutliches Kerngerüst und Kernkörperchen scharf abheben. Diese Zellen, offenbar ihrem ganzen Charakter nach die „epitheloiden“ Zellen, liegen aber nicht rings um die polynucleären, ursprünglich angesammelten herum, sondern mitten zwischen diesen (Taf. VIII Fig. 3). Zellen von ganz demselben Charakter sind, wenn auch etwas zahlreicher als innerhalb der Gefässe, so doch noch immer recht spärlich ausserhalb derselben im umliegenden Gewebe nachweisbar.

Das Endothel der Gefässe zeigt weitere Fortschritte in seinem Untergange. Die am wenigsten veränderten Gefässe zeigen Veränderungen, bei denen die eine Hälfte der Circumferenz des Gefässes noch seinen normalen Endothelbelag zeigt, die andere jedoch desselben vollkommen beraubt ist. Andere Gefässe haben noch eine oder die andere Endothelzelle, in einer dritten Reihe von Gefässen ist eine Wand, und damit auch Endothelzellen, überhaupt nicht mehr nachweisbar. Die Behauptung, dass an solchen Stellen überhaupt einmal ein Gefäss vorhanden war, stützt sich im Hauptsächlichen auf die grossen, stets nur intravasculär gelegenen, mit Leukocyten umgebenen Bacillenhaufen.

Am auffallendsten sind auch hier wieder die destructiven Processe an den elastischen Fasern (Taf. VIII Fig. 3 u. 4). Zum Theil finden wir Bilder, wie wir sie bereits 6 Stunden nach der erfolgten Injection von Tuberkelbacillen gesehen haben, mit der ausserordentlichen Reduction der elastischen Fasern des Gefässes auf ein oder zwei dünne Fäserchen, auch diese durch kleinere Lücken in ihrer Continuität unterbrochen. Andere Gefässe, an denen diese Lücken grösser sind, entbehren schon in einem nennenswerthen Theile der Circumferenz der elastischen Fasern vollständig.

An wieder anderen Gefässen (Taf. VIII Fig. 3) sitzen die elastischen Fasern, oder besser gesagt das dünne elastische Fäserchen, nur noch wie ein Halbkreis dem Bacillenhaufen auf der einen Seite auf, während der andere Halbkreis der Gefässwand in seinen elastischen Fasern nicht mehr nachweisbar ist. Bei den früheren Stadien hätte man vielleicht immerhin noch Zweifel hegen können, ob nicht die nachweisbaren Lücken doch abgehenden Gefässen entsprechen. Ich muss allerdings auch für diese den Vorwurf auf Grund der mikroskopischen Bilder zurückweisen, die ich ja nicht alle abbilden konnte, an denen man aber sah, dass die Stelle, von der ein Gefäss aus einem anderen abgeht, doch wesentlich anders aussieht und stets als solche zu erkennen ist. Für diejenigen Bilder aber, in denen man die halbe Circumferenz des Gefässes ohne elastische Fasern sieht, erscheint ein solcher Einwurf überhaupt nicht möglich. An einer letzten Reihe von Gefässen (Fig. 4) endlich fehlen die elastischen Fasern der Gefässwand voll-

ständig, d. h. insofern man noch von einer solchen überhaupt sprechen kann, da sie auch bei Färbung mit Hämatoxylin-VAN GIESON nicht nachweisbar ist. Durch die Lücken in der Schicht der elastischen Fasern sehen wir dann die Bacillen einzeln, nicht in Zellen eingeschlossen, oder in kleinen Gruppen in das umliegende Gewebe eintreten.

Einer weiteren Beobachtung muss ich noch Erwähnung thun, nämlich der, dass in der Umgebung derjenigen Partieen, an welchen die destructiven Processe am intensivsten waren, weit mehr epitheloide Zellen sich fanden, als an den anderen Stellen, wie zum Theil auch durch Vergleich der Abbildungen 3 u. 4 zu ersehen ist, wenngleich hier die Differenz nicht so stark in die Augen springt, da auch von dem in Fig. 3 abgebildeten Gefässe die Destructionsvorgänge schon ziemlich weit vorgeschritten sind.

Die Alveolen zeigen noch ihre normale Beschaffenheit, das Lumen zeigt keine desquamirten Alveolarepithelien oder eingewanderte Leukocyten; dagegen erscheint durch Verdickung der Alveolarsepten infolge der Einwanderung der Leukocyten und namentlich infolge vermehrter Bildung der „epitheloiden“ Zellen die Grösse des Alveolarlumens etwas reducirt, und die einander gegenüberliegenden Alveolarwände mehr oder weniger genähert.

Erwähnt sei noch, dass diejenigen Bacillen, bei welchen sicher eine intracelluläre Lagerung nachgewiesen werden konnte, von epitheloiden Zellen eingeschlossen waren.

III.

Kaninchen, mit 4 ccm Tuberkelbacillen-Emulsion (Verdünnung 1:80) intravenös injicirt, wird 48 Stunden nach der Injection getödtet.

Die mikroskopischen Befunde in der Lunge bieten im Wesentlichen dieselben Resultate, wie die des Kaninchens, das nach 24 Stunden getödtet worden war. Nur graduell war ein Unterschied zu bemerken. Die epitheloiden Zellen beginnen jetzt reichlicher zu werden, namentlich im extravasculären Gewebe, insoweit überhaupt noch das Innere des Gefässlumens deutlich gegen die Umgebung abgrenzbar ist. — Dagegen scheinen die polynucleären Leukocyten spärlicher zu werden, allmählich zu Grunde zu gehen, oder sonstwie zu verschwinden.

Reichlicher ist auch der Untergang der elastischen Fasern, nicht nur dass wir in den Gefässen weit häufiger die starken Destructionsprocesse nachweisen können, auch die sonst im Lungengewebe so reichlich vorhandenen elastischen Fasern scheinen dort, wo sie in den Bereich der aus den Gefässen allmählich in grösserer Zahl in das Gewebe eindringenden Bacillen gelangen, einem Destructionsprocess zu verfallen, wie das übrigens schon in Fig. 4, die dem vorigen Falle entstammt, wenigstens angedeutet ist.

Auch die Verdickung der interalveolären Septa hat zugenommen, damit auch die Compression der Alveolen, die ganz wesentlich kleiner erscheinen, als an normalen Lungen, ohne dass jedoch in denselben irgend ein eventuell im Sinne einer Pneumonie zu deutender Process nachweisbar wäre. Die Alveolen sind, wenn auch in ihrem Lumen kleiner, häufig sogar nur in Form eines ziemlich schmalen Spaltes vorhanden, frei von jeder Ausfüllung. Nur hie und da, ganz vereinzelt, findet man in ihnen einige desquamirte Alveolarepithelien, die diejenigen Veränderungen zeigen, wie sie weit zahlreicher und deutlicher bei den Präparaten zu sehen sind, die aus der Lunge

eines Kaninchens stammen, das einen Tag länger nach der erfolgten Injection am Leben geblieben war.

IV.

Kaninchen, injicirt wie das vorhergehende, wird nach 3 Tagen getödtet.

Der mikroskopische Befund in den Lungen ist folgender:

Mit dem Untergange der Gefässwand, wie wir ihn schon bei den früheren Präparaten beobachtet haben, werden die ursprünglich in den Gefässen eingeschlossenen grösseren Bacillenhaufen gewissermassen frei und damit ist die Möglichkeit gegeben, dass sich diese rascher im Gewebe verbreiten, wodurch dann die grösseren Haufen der Bacillen verschwinden. Dementsprechend finden wir in den Präparaten jetzt schon weit weniger solche grosse Bacillenhaufen dafür aber dieselben weit reichlicher allenthalben im Gewebe, theils in den epitheloiden Zellen eingeschlossen, theils extracellulär. Schon Baumgarten hat in seiner des öfteren erwähnten Monographie auf den Umstand aufmerksam gemacht, dass die Bacillen, auch nicht in Zellen eingeschlossen, weiter in das Gewebe eindringen können. Da die Tuberkelbacillen keine Eigenbewegung haben, so kann diese Weiterbewegung der Bacillen, insofern sie nicht durch bewegliche Zellen vermittelt wird, nur durch die Kräfte des Saftstromes passiv erfolgen. — Natürlich sind noch immer auch Gefässe nachweisbar, deren Wand noch theilweise erhalten ist, und in denen dann die schon so oft erwähnten Bacillenhaufen liegen. Die Veränderungen und destructiven Processe gehen eben nicht an allen Stellen gleich rasch vorwärts. In solchen Gefässen erscheint noch immer das Lumen ausgefüllt mit polynucleären Leukocyten, zwischen diesen aber schon ziemlich reichlich Zellen von epitheloidem Charakter. Die polynucleären Leukocyten zeigen jedoch allenthalben, sowohl die intra- als auch die extravasculär liegenden, deutliche Zeichen des Unterganges. Die Zellkerne werden kleiner, schrumpfen scheinbar zusammen und färben sich stark mit Hämatoxylin. Sie zeigen, kurz gesagt, diejenigen Zeichen, welche man als Pyknose und Karyorrhexis der Kerne bezeichnet und im Sinne des Zellunterganges deutet.

Die epitheloiden Zellen sind im übrigen Gewebe weit reichlicher und in stetem Zunehmen begriffen. — Die Endothelien der Gefässe zeigen dieselben Verhältnisse, wie in den früheren Präparaten. Interessante Befunde zeigen einige Gefässe, an denen noch verhältnissmässig deutlich die ursprüngliche Abgrenzung gegen das umgebende Gewebe sichtbar ist. Fig. 5 Taf. IX zeigt ein solches Gefäss, das zwar der Lunge des nächsten Versuchsthieres entstammt; doch finden wir auch genau dieselben Bilder in der Lunge dieses Versuchsthieres.

Diese Gefässe zeigen an einem Theile ihres Endothelbelages Untergang der Endothelzellen, an deren Stelle entweder Leukocyten liegen, die mit ihren kleinen, geschrumpften Kernen deutliche Zeichen der Degeneration bieten (Fig. 5a), oder es fehlen einfach die Endothelkerne (Fig. 5b). Dagegen findet man an anderen Stellen der Circumferenz, wie bei c und d in Fig. 5, eine grössere Menge von Zellen, die ziemlich dicht gedrängt an der ursprünglichen Circumferenz des Gefässes liegen, blässer gefärbte, bläschenförmige Kerne mit deutlichem Kerngerüst und Kernkörperchen besitzen und in ihrer Grösse etwas unter der der epitheloiden Zellen stehen,

diesen aber sonst in ihrem charakteristischen Aussehen, wie aus der Abbildung zu ersehen ist, vollkommen gleichen. Diese Zellmassen erinnern schon an gewisse Riesenzellen bei der Tuberkulose. — Diese interessanten Befunde können kaum anders gedeutet werden, als dass es an der Stelle der Kernanhäufung zu einer Wucherung der durch den primären, destructiven Process nicht zu Grunde gegangenen Endothelien gekommen ist, deren Wucherung eben durch den Untergang der übrigen Endothelzellen und sonstigen Gewebsbestandtheile ermöglicht worden war, was wir nebenbei hervorheben möchten.

Durch die vermehrte Anhäufung von epitheloiden Zellen schreitet die Verdickung der Alveolarsepta immer weiter fort, welche Verdickung auf Kosten der Lumina selbst geht, die immer kleiner und schmäler werden, um endlich ganz zu verschwinden, sodass die einander gegenüberliegenden Alveolarwände endlich zur Berührung kommen, und so unter Verschwinden des Alveolarlumens gewissermassen zwei Herde zu einem verschmelzen, wenigstens ist eine genaue Abgrenzung zwischen ihnen nicht mehr gut möglich. — In den verengten Alveolen liegen jetzt abgestossene epithelartige Zellen, die Veränderungen zeigen, die nur im Sinne einer Schädigung dieser Zellen zu deuten sind. Das Protoplasma dieser Zellen ist zum Theile hell, zum Theile dunkler braun gefärbt, sie schliessen vielfach Tuberkelbacillen ein, und manche von ihnen enthalten mehr oder minder reichliche Vacuolen und zerfallenes Kernmaterial neben einem normalen Kerne. Ausser diesen epithelartigen Zellen fanden sich noch hier und da innerhalb der Alveolen grössere oder kleinere zum Theil körnig, zum Theil mehr homogen aussehende Klumpen von ganz unregelmässiger Begrenzung, die sich bei Hämatoxylin - van Gieson - Färbung mit gelbbraunem Farbenton färbten. Eine sichere Deutung dieser Befunde vermag ich nicht zu geben, doch scheint es mir am wahrscheinlichsten, dass es sich um zusammengesinterte kernlose Protoplasmareste untergegangener Zellen handelt und da wir in den Alveolen keinerlei andere Zellen als die erwähnten epithelartigen (also keine Leukocyten) finden, so dürften es wohl Zellreste dieser sein. Es liegt demnach die Vermuthung nahe, dass diese Zellen Alveolarepithelien sind, dass es sich also um untergegangene Alveolarepithelien handelt, doch müssten darüber noch besondere Untersuchungen angestellt werden.

Noch eine neue und sehr wichtige Zellform finden wir in den Präparaten von diesem Tage angefangen, nämlich die Riesenzellen. Diese liegen zum Theile den grossen Bacillenhaufen innerhalb der Gefässlumina an Stellen an, wo man noch die Grenzen des Gefässlumens erkennen kann und solche grosse Bacillenhaufen noch vorhanden sind. Ferner finden sie sich im interstitiellen Gewebe zerstreut und endlich innerhalb der Alveolen. — Diese Zellen zeigen sämmtliche Characteristica der *typischen tuberkulösen Riesenzellen*. Ich will nur, um jedem Missverständniss vorzubeugen, erwähnen, dass mit dem Ausdrucke „*typische tuberkulöse Riesenzellen*“ nicht gemeint ist, dass diese Riesenzellen mit der bekannten Kernanordnung und ihren sonstigen charakteristischen Eigenschaften *nur für Tuberkulose* typisch seien, ich bin mir dessen sehr wohl bewusst, dass sie auch sonst bei den verschiedenartigsten Processen vorkommen.

Ich muss es mir versagen, die Literatur über die Riesenzellenbildung, wenn auch nur cursorisch, durchzugehen, da wir diese Frage hier nicht weiter berühren.

Bezüglich des Auftretens der partiellen Zellnekrose (Weigert), sowie

auch bezüglich der Lagerung der Bacillen in den Riesenzellen fanden wir die Angaben WEIGERT's vollkommen bestätigt und verweisen, was die Details anbelangt, auf dessen bereits früher erwähnte Abhandlung über dieses Thema.

Gleichzeitig mit der Ausbreitung des tuberkulösen Processes sehen wir jetzt noch deutlicher wie früher auch einen weiteren Untergang der elastischen Fasern, der sich nicht nur auf die der Gefässe beschränkt, sondern auch die sonst im Lungengewebe vorhandenen, die Alveolen umspinnenden betrifft. — Eine Neubildung von Bindegewebe oder elastischen Fasern ist nirgends nachweisbar.

V.

Kaninchen, injicirt wie das vorhergehende, wird nach 6 Tagen getödtet.

Mikroskopischer Befund in der Lunge:

Die grossen Bacillenhaufen werden an Zahl immer spärlicher, dafür finden sich allenthalben im Gewebe reichlich einzelne Bacillen, zum Theil extracellulär, zum grösseren Theil intracellulär. — Die Leukocyten in den noch Bacillenhaufen enthaltenden Gefässen zeigen alle früher bereits beschriebenen Zeichen des Zelluntergangs.

Im Gewebe sind nur noch ganz vereinzelte Leukocyten, deren Kerne eigentlich mehr Klümpchen chromatischer Substanz darstellen; in einzelnen Knötchen sind überhaupt keine polynucleären Leukocyten nachweisbar.

Dagegen sind die epitheloiden Zellen ausserordentlich reichlich und bilden, von den geringen Resten der Leukocyten und den eventuellen Riesenzellen abgesehen, die ausschliesslichen Elemente der meisten Knötchen. — Damit erscheint der epitheloide Tuberkel in seiner Bildung vollendet. — Am Rande einzelner dieser Knötchen beginnen neue Ansammlungen von einkernigen, kleineren Zellen, die in Bezug auf die Kernformation und Grösse den Lymphocyten ausserordentlich ähnlich sind.

Die elastischen Fasern zeigen dieselben Veränderungen, die schon des öfteren beschrieben wurden, nur in weiterer Ausdehnung.

VI.

Kaninchen, injicirt wie das vorhergehende, getödtet nach 12 Tagen.

Mikroskopischer Befund in den Lungen:

Die Verhältnisse in Bezug auf die Bacillen sind die gleichen, wie im vorhergehenden Präparate.

Die ganze Lunge ist durchsetzt von fast ausschliesslich aus epitheloiden Zellen bestehenden Knötchen, die an vielen Stellen mit einander confluiren. Zwischen den epitheloiden Zellen findet man nur ganz vereinzelt, im zu Grundegehen begriffene polynucleäre Leukocyten, am Rande der Knötchen, aber nicht regelmässig und auch nicht sehr zahlreich, die erwähnten kleinkernigen, den Lymphocyten ähnlichen Gebilde. Zwischen den epitheloiden Zellen sind ziemlich reichlich Riesenzellen vorhanden. Im Bereiche der Knötchen sind die Alveolarlumina verschwunden, die am Rande der Knötchen gelegenen erscheinen verkleinert, in ihnen nicht sehr zahlreich desqua-

mirte Alveolarepithelien mit Zeichen der Degeneration, hier und da einmal ein polynucleärer Leukocyt, von einer zelligen Ausfüllung der Alveolen kann jedoch nicht die Rede sein.

In einigen, aber nur sehr spärlichen Knötchen sieht man im Centrum die Zeichen der beginnenden Verkäsung, körnige Massen mit reichlichen eingestreuten und auch in ihrer Umgebung liegenden Kernfragmenten.

Um einen Ueberblick über den Untergang der elastischen Fasern zu erhalten, erscheint bei schwacher Vergrösserung in Fig. 6 Taf. IX ein beliebig herausgegriffenes Gesichtsfeld dargestellt, wobei auch Fäserchen eingezeichnet sind, die erst bei stärkerer Vergrösserung sichtbar wurden. Man erkennt daraus, in welch' grosser Menge elastische Fasern zu Grunde gegangen sind, da von dem so reichen Flechtwerk derselben in der Lunge nur diese wenigen, wie Bruchstücke aussehende Fäserchen übrig geblieben sind. — Dass in diesem Falle eine grosse Anzahl Alveolarlumina untergegangen ist, geht aus den Resten der elastischen Fasern hervor, die wir überall im Gewebe eingestreut finden, und die doch nur von den elastischen Fasern herstammen können, die die Alveolarbegrenzung bilden.

VII.

In Kürze möchte ich zusammengefasst noch die Veränderungen beschreiben, wie sie sich an der Iris nach Injection von Tuberkelbacillen in die vordere Augenkammer ergeben:

24 Stunden nach erfolgter Injection findet man auf der Iris aufgelagerte Fibringerinnsel (Taf. IX Fig. 7), die makroskopisch als kleinste weisse Pünktchen imponiren. In diesen Fibringerinnseln findet man der Irisoberfläche anliegend von polynucleären Leukocyten umgeben die kleinen Häufchen von Tuberkelbacillen. Das Epithel an der vorderen Irisfläche erscheint im Bereiche der Auflagerung zu Grunde gegangen und fehlt, während es an den anderen Stellen der Vorderfläche der Iris intact ist. Das feinfibrilläre Bindegewebe der Iris erscheint entweder an den Stellen der Bacilleneinwirkung wie leicht aufgefasert, oder es ist zu Grunde gegangen, und es haben sich auf diese Weise wie Mulden aussehende Defecte von verschiedener Grösse und Tiefe gebildet, auf deren Grund das Bacillenhäufchen liegt (Fig. 7a). Der übrige Theil der Vertiefung erscheint zum kleinen Theile von polynucleären Leukocyten, zum grösseren von Fibrin eingenommen.

Ausserdem findet man aber polynucleäre Leukocyten auch im benachbarten Irisgewebe, wie aus Fig. 7b zu ersehen ist, welche Stelle aus der Randpartie einer solchen Fibrinauflagerung stammt, in deren Centrum sich, wie ich aus der lückenlosen Serie entnahm, ein ziemlich grosser Haufen von Bacillen befand, der aber in dem auf der Figur getroffenen Schnitte nicht mehr vorhanden ist.

Ausser dem Epithel der vorderen Irisfläche und den Bindegewebsfasern kann man aber schon um diese Zeit den Untergang eines dritten Formelementes nachweisen; es sind das die mit langen feinen Fortsätzen versehenen Pigmentzellen der Iris. In der Nähe der Bacillenherde (vergl. Fig. 7 P) findet man an Stelle der langen Ausläufer kleine, bald mehr längliche, bald mehr rundliche Häufchen von Pigment, zum Theil auch ganz einzeln liegende Pigmentkörnchen, die an denjenigen Stellen, an denen infolge der Bacillenwirkung durch Untergang des Bindegewebes die beschriebenen mul-

denförmigen Defecte der Iris entstanden, neben den Leukocyten und Bacillen frei im Fibrin liegen (Fig. 7a P). Eine Wucherung der fixen Zellen und Bildung von epitheloiden Zellen ist noch nicht nachweisbar.

Die weitere Entwicklung des Iristuberkels geht langsamer von Statten, als die des Tukerkels in der Lunge.

Die Bacillen dringen frei, wenigstens konnte ich eine Einlagerung in Wanderzellen nicht mit Sicherheit nachweisen, im Irisgewebe vor. In der Umgebung der Bacillen finden wir mehr oder minder reichliche polynucleäre Leukocyten, theils gut erhalten, theils namentlich in den späteren Stadien mit allen Zeichen des Kernunterganges. Neben den Leukocyten sind in wechselnder Menge typische Epitheloidzellen nachweisbar. Die Pigmentzellen verlieren ihre feinen, langgestreckten Fortsätze und liegen in der Nähe der Herde als plumpe Gebilde von meist kugeliger Gestalt; ausserdem sind reichlich Pigmentkörnchen frei zwischen den Leukocyten und epitheloiden Zellen nachweisbar, als die Reste der zu Grunde gegangenen Pigmentzellen. Im Bereiche der Rundzellenansammlung und der epitheloiden Zellen fehlt das feinfaserige fibrilläre Bindegewebe der Iris mehr oder minder vollständig. An der Stelle desselben findet sich eine homogene, wie glasig aussehende, sich bei van Gieson-Färbung gelb färbende Masse. Der Ursprung dieser gelb gefärbten Massen wird klarer, wenn man jüngere Knötchen untersucht, oder an schon vollständig entwickelten Epitheloidzellentuberkeln die angrenzenden Partieen des Irisstromas.

Wir finden hier runde sich stark gelb färbende Herde, die ein faserig-welliges Gefüge zeigen, deren einzelne Fasern gleichsam wie die Fortsetzung der angrenzenden noch normalen Bindegewebsfasern aussehen, von denen sie sich durch die Differenz der Färbung und dadurch unterscheiden, dass die einzelnen Fasern wie gequollen, weniger scharf conturirt und daher von den Nachbarfasern auch nicht so gut abgrenzbar sind. Ich kann diese Stellen nicht anders deuten, wie als degenerirte Bindegewebsfasern, an denen sich als erstes nachweisbares Zeichen der Degeneration der Umstand findet, dass sie sich nicht mehr, wie normales Bindegewebe bei van Gieson-Färbung in der Farbe des Säurefuchsin leuchtend roth, sondern mit der Farbe der Pikrinsäure mehr oder minder intensiv gelb färben. — Die Stellen machen den Eindruck, als würde es sich also in diesem Falle um eine fibrinoide Umwandlung des Bindegewebes handeln, doch ist es immerhin denkbar, dass an die Stelle von vollkommen verschwundenem Bindegewebe hier aus dem Exsudat ausgeschiedenes Fibrin getreten ist, das sich nur mit den Bindegewebsfasern in eine Art Continuität gesetzt hat. Auch diese Frage erforderte eine besondere Bearbeitung.

Interessant sind auch diese Befunde an der Peripherie bereits fertiger Epitheloidzellentuberkel, wo wir bisweilen solche die beschriebenen Zeichen der Degeneration zeigenden Bindegewebszüge sich mit normalen durchflechten sehen.

Das weitere Schicksal dieser fibrinoiden Massen scheint das zu sein, dass die faserig-wellige Structur allmählich einer homogenen Beschaffenheit Platz macht bei gleichzeitiger Abnahme der Färbbarkeit. Wenigstens findet Man in älteren Knötchen dieses Aussehen vor. Endlich scheinen diese massen vollständig resorbirt zu werden, denn sie sind, soweit unsere Beobachtungen reichen, in fertigen Epitheloidzellentuberkeln nicht mehr nachweisbar.

Dass es sich bei diesem Processe nicht etwa um die für Tuberkulose typische Verkäsung handelt, dafür spricht zunächst das Auftreten dieser

Veränderungen, bevor es noch zu der Bildung eigentlicher Epitheloidzellentuberkel kam, ferner dass sie sich an fertigen Epitheloidzellentuberkeln an der Peripherie derselben finden, wo durch Neubildung epitheloider Zellen eine Vergrösserung des Tuberkels erfolgen soll, während die Verkäsung des Tuberkels doch stets im Centrum beginnt. Endlich spricht gegen diese Auffassung des Processes als Verkäsung der Umstand, dass die innerhalb solcher Herde eventuell vorhandenen Zellkerne vollkommen intact erscheinen, es sich also nur um eine das faserige Bindegewebe treffende Schädigung, resp. um ein anderweitiges Exsudat handeln kann, dass an die Stelle von untergegangenem Bindegewebe getreten ist. Das Wesentliche dieses Processes, das für uns in Betracht kommt, ist aber das gleiche, mögen wir nun die Auffassung der fibrinoiden Umwandlung oder die der Einlagerung eines Exsudates bevorzugen, nämlich das, dass es sich um untergehendes oder bereits untergegangenes Bindegewebe an diesen Stellen handelt.

Die weitere Bildung des epitheloiden Tuberkels erfolgt nun unter weiter fortschreitendem Untergange des Irisgewebes und der angesammelten Leukocyten bei gleichzeitiger Wucherung der fixen Gewebszellen, bis wir endlich das Bild erhalten, wie es in Fig. 8 Taf. IX dargestellt ist. Dasselbe entstammt einem Kaninchen, das 21 Tage vor der erfolgten Tödtung durch Injection von 0,05 ccm einer Aufschwemmung von Tuberkelbacillen (Verdünnung 1 : 100) in die vordere Augenkammer inficirt worden war.

Man kann an solchen Präparaten infolge des verschiedenen Alters der einzelnen Herde oft die ganze Entwicklung des Tuberkels studiren. Am weitesten entwickelt erscheinen die Tuberkel am cornealen Rande der Iris, da sich hier in diesem „Schlammfang“ am meisten Bacillen etabliren.

Die vordere Kammer erscheint an diesen Präparaten ausgefüllt mit einer gallertig geronnenen Masse, wie eine solche Gerinnung an ursprünglich mit Epithel bekleideten Stellen (nach Weigert) immer dann eintreten kann, wenn das Epithel bis zur Bindegewebsgrenze wenigstens stellenweise verloren geht. — In dem fertigen Epitheloidzellentuberkel der Iris finden wir ausser den denselben zusammensetzenden epitheloiden Zellen nur hier und da einmal einen Leukocyten mit zumeist deutlichen Zeichen der Kerndegeneration. Das Bindegewebe, das doch ursprünglich an diesen Stellen lag, ist bis auf ganz spärliche dünne Fäserchen vollständig verschwunden (Taf. IX, Fig. 8). Ueberall liegen reichlich verstreut, zum Theil innerhalb der epitheloiden Zellen, zum Theil ausserhalb derselben Pigmentkörnchen als die Reste untergegangener Pigmentzellen. — Die Bacillen grösstentheils intra- zum Theil aber auch extracellulär gelagert.

Riesenzellen konnten nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden.

Das benachbarte Bindegewebe zeigt theilweise die bereits beschriebene Degeneration. Von einer Verdichtung des Bindegewebes an der Peripherie des Knötchens infolge Verdrängung durch den sich bildenden Tuberkel konnte nichts nachgewiesen werden, ebensowenig innerhalb oder ausserhalb des Knötchens auftretende Bindegewebsneubildung.

Ich muss mich auf die Beschreibung der primären Veränderungen nach der Infection mit Tuberkelbacillen auf zwei Organe, die Lunge und die Iris, beschränken, trotzdem ich mir dessen sehr wohl bewusst bin, dass es zur Vollständigkeit wohl noch nötig gewesen wäre, die Richtigkeit meiner im folgenden gegebenen Conclusionen an den Ver-

änderungen zu prüfen, die in anderen Organen und unter eventuell anderer Versuchsanordnung durch die Infection mit Tuberkelbacillen hervorgerufen werden. — Ich halte es auch nicht für ausgeschlossen, dass diese Untersuchungen vielleicht noch weitere ergänzende Resultate geliefert hätten. Aeussere Verhältnisse zwangen mich aber, meine Studien über diesen Gegenstand an diesem Punkte abzubrechen. Dennoch glaube ich nicht fehl gegangen zu sein, wenn ich annahm, dass das bereits Gefundene soweit eine Interesse bietet, dass es einer Veröffentlichung werth ist.

Trotz dieser Unvollständigkeit sind doch einige Momente als festgestellt zu betrachten.

Die primäre Einwirkung durch den Tuberkelbacillus macht sich als eine Schädigung geltend, und zwar in der Weise, dass sowohl die sesshaften alten Zellgebilde (Endothelien, Alveolarepithelien, Irisepithel) zu Grunde gehen, als auch die vorhandenen bindegewebigen Zwischensubstanzen, sowohl die collagenen, als auch die elastischen zerstört werden. In Bezug auf die letzteren sei darauf hingewiesen, dass auch Unna beim Lupus ein ähnliches Zugrundegehen der elastischen Fasern constatiren konnte.

Besonderer Untersuchungen wird es bedürfen, nachzusehen, wie sich die Einwirkung des Tuberkelbacillus verhält, wenn derselbe nicht von den Gefässen, sondern vom Lumen der Alveolen aus seine primäre Wirksamkeit entfaltet. Nach den vorliegenden Untersuchungen scheint es, dass bei dieser Art der Einwirkung speciell die elastischen Fasern der Einwirkung des Tuberkelbacillus bei weitem länger wiederstehen, sodass man selbst in verkästen Theilen noch die Zeichnung der Lunge, die durch die typische Anordnung der elastischen Fasern bedingt wird, eine Zeit lang einigermassen zu erkennen vermag. Wie bei dieser Form der Einwirkung sich die Gefässe, die Gefässendothelien und Alveolarepithelien verhalten, müsste noch einer speciellen Untersuchung unterzogen werden.

Durch die Schädigung der fixen Zellen und der bindegewebigen Zwischensubstanzen wird ohne Weiteres nach der Weigert'schen Auffassung die Möglichkeit gegeben, dass eine Wucherung der vorhandenen fixen Elemente eintritt. Man braucht daher, um diese zu erklären, nicht die Meinung Baumgarten's anzunehmen, dass der Tuberkelbacillus einen directen formativen Reiz auf diese fixen Zellen ausübt. Ganz besonders sei darauf hingewiesen, dass auch der Untergang des Zwischengewebes, wie Weigert auseinandergesetzt hat, eine derartige auslösende Rolle durch Wegnahme der Wachsthumshindernisse zu spielen vermag.

Einen solchen Untergang durch Einwirkung infectiöser Organismen finden wir ja auch anderwärts, z. B. bei der Abscessbildung durch

Staphylokokken. Der Unterschied gegen die Einwirkung des Tuberkelbacillus liegt aber in folgendem:

Auch bei der Infection mit Tuberkelbacillen werden zwar anfangs polynucleäre Leukocyten reichlich herangelockt, ein Process, für den eine primäre Schädigung des Gewebes nicht ohne Weiteres erforderlich ist, da es sich hier nur um chemotaktische und nicht um Wucherungs-Erscheinungen handelt. Dieses Stadium geht aber, wie BORREL zuerst gezeigt hat, beim Tuberkelbacillus zunächst bald vorüber, und es tritt eine intensive Vermehrung der fixen Zellen ein, die beweglich sind und daher auch der chemotaktischen Anlockung unterliegen. Beim Staphylokokken-Abscess tritt aber die Wucherung der Bindegewebszellen im Gegensatze zu der chemotaktischen Anlockung polynucleären Leukocyten immer mehr in den Hintergrund, wenn sie auch nicht vollständig unterbleibt, und die neuen Zellen werden von den Staphylokokken, wenn sie in deren Wirkungssphäre gelegen sind, wiederum zerstört, sodass nur in der Peripherie noch neugebildete Zellen zu constatiren sind, während das Centrum immer von Eiterzellen eingenommen wird.

Bei der Tuberkulose liegt die Sache anders. Die anfängliche Anlockung der polynucleären Leukocyten, die vielleicht, wie KOSTENITSCH und VOLKOW (l. c.) wollen, nur durch nichtspecifische Momente bedingt ist, hört bald auf, und die Vermehrung der fixen Elemente tritt in den Vordergrund. Diese neugebildeten fixen Elemente werden durch den Tuberkelbacillus nicht so vollständig zerstört, wie durch die Staphylokokken, sondern behalten bis zu einem gewissen Grade ihre bioplastische Energie, die sie zu neuer Wucherung befähigt, bei. Konnte doch BAUMGARTEN sogar in Zellen mit Kerntheilungsfiguren noch Tuberkelbacillen nachweisen. So häufen sich dann diese epitheloiden Zellen in grossen Massen an und bilden den epitheloiden Tuberkel, in dessen Constitution die polynucleären Elemente keine Rolle mehr spielen.

Würden nun diese Zellen überhaupt keine Schädigung erleiden, so würden wir jetzt eine Gewebswucherung haben, wie sie bei der Narbenbildung beobachtet wird. Wenn z. B. in einer Niere die Epithelzellen atrophieren oder ganz schwinden, sodass durch die Wegnahme des Wachsthumshindernisses das Bindegewebe wuchert, so haben wir ja hier ein ähnliches Verhältniss, wie es anscheinend beim Tuberkel vorliegt. Nichts desto weniger ist in der Niere bei der Nephritis das Product der Wucherung von Bindegewebszellen ein echtes, wenn auch eventuell zellreiches Narbengewebe, während der Tuberkel doch eben etwas ganz Abweichendes davon darstellt. — Der Grund für diese Differenz des Tuberkels gegenüber sonstigen Wucherungen der Bindegewebszellen muss nun darin gesucht werden, dass eben doch eine gewisse Schädigung der neu gebildeten Zellen erfolgt, wenn

auch die jungen Zellen bei Weitem nicht so schnell der Einwirkung des Tuberkelbacillus unterliegen, wie die alten Elemente. — Diese erste Schädigung besteht darin, dass der Tuberkelbacillus die neu gebildeten Zellen hindert, Bindegewebe zu bilden, dass er also nicht bloss altes Bindegewebe zerstört, sondern auch die Bildung von neuem hindert. Beim Staphylokokken-Abscess findet sich ja im Innern des Abscesses auch kein neues Bindegewebe, aber hier kommt auch keine intensive Anhäufung von Fibroblasten vor. Beim Tuberkel haben wir aber junge Bindegewebszellen und doch bilden diese kein oder nur ein rudimentäres Bindegewebe. Daran also muss der Tuberkelbacillus in specifischer Weise schuld sein, indem er die Zellen an dieser Erfüllung ihrer normalen Thätigkeit verhindert. Das ist eigentlich das ganz besonders Charakteristische des Tuberkels, dass trotz der Anwesenheit von jungen Bindegewebszellen kein oder höchstens nur ein sehr spärliches Bindegewebe entsteht.

Hierin liegt auch der Grund für eine andere längst bekannte Eigentümlichkeit des Tuberkels, nämlich für die Gefässlosigkeit, da Gefässbildung und Bindegewebsbildung Hand in Hand gehen, und der Mangel an Bindegewebsbildung auch mit dem Mangel einer Gefässbildung verbunden gedacht werden kann.

Die Schädigung, welche der Tuberkelbacillus auf die jungen Zellen ausübt, macht sich aber, wenigstens nach der Weigert'schen Anschauung, noch nach einer zweiten Beziehung hin geltend, indem sogar das Protoplasma dieser neuen Zellen, wenn auch zunächst nur partiell geschädigt werden kann. Diese partielle Schädigung ist nach Weigert einmal die Ursache der Riesenzellenbildung, wobei es für diese Frage gleichgiltig ist, ob die Riesenzellen durch amitotische Theilung einer Zelle entstehen oder durch Confluenz von mehreren Zellen. Sodann hat Weigert mit der partiellen Schädigung die eigenthümliche wirtelförmige Anordnung der Zellen erklärt, was wir bereits oben erwähnt haben.

Bei langer Dauer der Einwirkung der tuberkulösen Schädigung oder bei einer grossen Intensität derselben tritt nun aber schliesslich doch eine vollkommene Zerstörung auch dieser jungen Elemente wieder ein und zwar in Form der Verkäsung. Diese Verkäsung ist nach Weigert eine besondere Form des Gerinnungstodes, der die ganzen Zellen ergreift.

Bei einer geringen localen specifischen Wirkung des Tuberkelbacillen braucht es bis zu diesem letzten Grade der Schädigung der neuen Zellen nicht zu kommen, das sehen wir in denjenigen Fällen, wo der Tuberkelbacillus sehr schwach wirksam ist, also z. B. beim Lupus, oder wo er abgetödtet ist.

In die letztere Gruppe gehören die Infectionsversuche mit abgetödteten Culturen von Prudden etc. etc. Hier wird das schädigende

Agens nur in einer bestimmten, sich nicht stets erneuernde Menge zugeführt. Diese reicht wohl aus, die alten fixen Zellen und die bindegewebigen Zwischensubstanzen zu vernichten, und anfangs auch die sich neu bildenden Zellen soweit zu schädigen, dass sie kein Bindegewebe bilden können. Dann ist aber das schädigende Agens erschöpft, es unterbleibt daher der vollständige Zelltod, die Verkäsung, und die sich neu bildenden Bindegewebszellen können nun auch wieder Bindegewebe bilden, es erfolgt die Ausheilung durch Narbenbildung.

Hört die Einwirkung des Tuberkelbacillus, auch wenn dieselbe zunächst eine sehr energische war, aus irgend einem Grunde auf, so hört auch die Specificität der Schädigung auf, und die jungen, neu gebildeten Zellen können jetzt ein typisches Bindegewebe bilden. Der Tuberkel vernarbt, wie man sich ausdrückt.

So würde sich denn die Wirkung des Tuberkelbacillus in folgender Weise zusammenfassen lassen:

1) Der Tuberkelbacillus zerstört durch seine Giftwirkung vorhandene sesshafte Zellen und Zwischengewebe.

2) Er schädigt die neu gebildeten Zellen zunächst nur insoweit, dass die Bindegewebs- und Gefässbildung unterbleibt, und dass das Protoplasma derselben nur partiell geschädigt wird (Riesenzellen, Wirtelzellen).

3) Schliesslich werden auch die neu gebildeten Zellen ganz zerstört (Verkäsung).

Wir haben ausdrücklich die Frage nicht erwähnt, durch welche Momente die Tuberkelbacillen denn überhaupt in ihrer schädigenden Wirkung behindert werden und lassen es durchaus dahingestellt, ob hierbei die von Metschnikoff angeführten Momente der Phagocytose eine Rolle spielen oder nicht.

Zum Schlusse sei es mir noch gestattet, meinem verehrten Lehrer, Herrn Geheimrath Professor Dr. Weigert für die gütige Anregung zu dieser Arbeit, das ihr entgegengebrachte lebhafte Interesse und die rege Förderung derselben besten Dank zu sagen.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel VIII und IX.

Fig. 1. Schnitt durch die Lunge eines Kaninchens, dem 6 Stunden vor dem Tode 4 ccm einer Suspension von 20 mgr Tuberkelbacillen in 10 ccm 0,85 % Kochsalzlösung in die linke Ohrvene injicirt worden waren. Gehärtet in Alkohol. Celloidin-Einbettung. Färbung Carbolfuchsin-Hämatoxylin-VAN GIESON. Vergrösserung 1 : 1000. *E* Endothelzellen; *A* Alveolarepithelien; *L* Leukocyten, im Innern des Gefässes liegend; *B* Bacillenhaufen, im Innern des Gefässes liegend; *a* Defect in der Gefässwand; *B'* durch diesen Defect austretende Bacillen; *L'* durch den Defect austretende Leukocyten.

Fig. 2. Schnitt durch die Lunge desselben Kaninchens wie Fig. 1. Färbung Carbolfuchsin, WEIGERT's Farbflüssigkeit zur Färbung elastischer Fasern, Lithioncarmin. Vergrösserung 1 : 900. *A* Alveolarepithelien; *B* Bacillenhaufen im Gefässlumen; *EF* elastische Fasern; *L* Leukocyten innerhalb *L'* ausserhalb des Gefässes; *D* Lücken zwischen den elastischen Fasern.

Fig. 3. Schnitt durch die Lunge eines Kaninchens, dem 24 Stunden vor dem Tode 4 ccm Tuberkelbacillen-Suspension (1 : 80) in die linke Ohrvene injicirt worden waren. Färbung wie Fig. 2. Vergrösserung 1 : 900. *B* Bacillenhaufen im Gefässlumen liegend; *B'* frei im Gewebe liegende Bacillen; *EF* elastische Fasern; *EZ* epitheloide Zellen, *L* Leukocyten.

Fig. 4. Schnitt durch die Lunge des Kaninchens, wie in Fig. 3. Färbung wie Fig. 2. Vergrösserung 1 : 900. *B* Tuberkelbacillen in Form eines grossen Haufens, der im Innern eines Gefässes lag, dessen Wand jedoch jetzt nicht mehr nachweisbar ist. Einzelne Bacillen von dem grossen Haufen losgelöst. *EZ* epitheloide Zellen; *EF* elastische Fasern; *L* Leukocyten.

Fig. 5. Schnitt durch die Lunge eines Kaninchens, das 6 Tage nach der Injection von Tuberkelbacillen (1 : 80) in die linke Ohrvene getödtet worden war. Färbung wie Fig. 1. Vergrösserung 1 : 900. *B'* Bacillenhaufen im Gefässlumen; *B* aus dem Gefäss austretende Bacillen. Bei *a* und *b* die Gefässendothelien fehlend; bei *c* und *d* gewucherte Endothelzellen; *EZ* epitheloide Zellen; *L* Leukocyten.

Fig. 6. Schnitt durch die Lunge eines Kaninchens, das 12 Tage nach der Injection von 4 ccm einer Tuberkelbacillensuspension (1 : 80) in die linke Ohrvene getödtet worden war. Färbung wie Fig. 2. Vergrösserung 1 : 240. *EF* Reste elastischer Fasern; *EZ* epitheloide Zellen; *R* Riesenzellen; *L* lymphocytenähnliche Rundzellen.

Fig. 7. Schnitt durch die Iris eines Kaninchens, dem 24 Stunden vor dem Tode 0,1 ccm einer Tuberkelbacillensuspension (1 : 250) in die linke vordere Augenkammer injicirt worden waren. Fixirung in Formol, gehärtet in Alkohol, eingeschlossen in Paraffin. Färbung wie Fig. 1. Vergrösserung 1 : 900. *B* Bacillen; *L* Leukocyten; *F* Fibringerinnsel; *P* degenerirte Pigmentzellen; *P'* Pigmentkörnchen; *G* Blutgefäss.

Fig. 8. Schnitt durch die Iris eines Kaninchens, dem 21 Tage vor dem Tode 0,05 ccm einer Aufschwemmung von Tuberkelbacillen (1 : 100) in die linke vordere Augenkammer injicirt worden waren. Färbung und Einbettung wie Fig. 7. Vergrösserung 1 : 900. *B* Bacillen; *EZ* epitheloide Zellen; *L* Leukocyten; *P* Pigmentzellen; *BF* Bindegewebsfäserchen.

X.

Beitrag zur Histologie der Entzündung der serösen Häute.

Von

S. Saltykow.

Aus dem pathologischen Institut zu Marburg.

Hierzu Tafel X und XI.

Der vorliegende Aufsatz ist nach dem Beispiele von manchen anderen durch die 1896 erschienenen Arbeiten von NEUMANN [1]) angeregt worden. Dieser Autor hat bekanntlich damals von Neuem eine schon früher von ihm [2]) und von Anderen [3]) ausgesprochene Behauptung aufgestellt, dass die fibrinösen Membranen an der Oberfläche der entzündeten serösen Häute nicht durch Exsudation, sondern durch eine „fibrinoide" Degeneration des Bindegewebes der Serosa zu Stande kommen. [4])

Seit dem Erscheinen der NEUMANN'schen Publikationen ist eine ganze Reihe von Arbeiten [5]) veröffentlicht worden, welche dasselbe Thema

---

[1]) NEUMANN, Zur Kenntniss der fibrinoiden Degeneration des Bindegewebes bei Entzündungen, Virch. Arch. 1896 Bd. 144 p. 201. Derselbe, Fibrinoide Degeneration und fibrinöse Exsudation, Virch. Arch. 1896 Bd. 146 p. 193.

[2]) NEUMANN, Die Pikrokarminfärbung und ihre Anwendung auf die Entzündungslehre, Arch. f. mikr. Anat. 1880 Bd. XVIII.

[3]) ROKITANSKY, Handb. der speciellen path. Anat. 1856 Bd. II p. 17. SCHLEIFFARTH, Ueber die Entzündung der serösen Organbedeckungen und der Gehirnhäute, Virch. Arch. 1892 Bd. 129 p. 1. GRAWITZ, Atlas der pathol. Gewebelehre 1893. SULTAN, Die freien Körper der Tunica vaginalis, Virch. Arch. 1895 Bd. 140 p. 449.

[4]) Einen ähnlichen Process beschreibt LANGHANS (KOCHER's Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane, Deutsch. Chir. Lief. 50 1887), betont aber dabei die wesentliche Bedeutung der Exsudation.

[5]) MARCHAND, Zur Kenntniss der fibrinösen Exsudation bei Entzündungen, Virch. Arch. 1896 Bd. 145 p. 279. ORTH, Bericht über die Ar-

behandeln. Die Mehrzahl der mir bekannt gewordenen Autoren hat sich, was den Hauptpunkt der Frage betrifft, mehr oder weniger bestimmt gegen die NEUMANN'sche Anschauung ausgesprochen. Nur DELBANCO und BORST sind ganz oder zum Theil diesem Autor beigetreten. NEUMANN's Ansichten sind mehrmals mehr oder weniger eingehend kritisirt worden, und ich kann darauf verzichten, noch ein Mal genauer in seine Beweisführungen einzugehen. Ich will nur die von mir bei der Untersuchung eines grösseren Materials erhobenen Resultate in aller Kürze auseinandersetzen. Ich halte es für um so mehr berechtigt, da immer noch unaufgeklärte Details in dieser Frage vorhanden sind; andrerseits ist die fibrinöse Entzündung bei der Tuberkulose meist nur anhangsweise behandelt worden, und gerade hier scheinen die Resultate der Untersuchungen besonders unbestimmt zu sein.

Es wurde von mir das Material von 60 Sectionsfällen benutzt. Aus jedem Falle wurden 2 bis 12 Stückchen zur Untersuchung genommen. Die Stücke wurden meist in Sublimat-Essigsäure, in ZENKER'scher Flüssigkeit, in Chromsäure-Formol, in MÜLLER-Formol, in Formol-Alkohol und in Alkohol fixirt und meistentheils in Celloidin eingebettet. Als Färbungen wurden die VAN GIESON'sche und Hämatoxylin-Eosin angewendet. In den meisten Fällen wurde ausserdem nach der Vorfärbung der Präparate mit Boraxkarmin das Fibrin nach WEIGERT und die

---

beiten des path. Instit. in Göttingen (APEL) 1895 Heft 3 p. 16. ZIEGLER, Ueber fibrinöse Entzündung und hyaline Degeneration der Pleura, Centrlbl. f. path. Anat. 1896 Bd. VII p. 849 (Vers. d. deutsch. Naturf. und Aerzte zu Frankfurt a. M.). ORTH, Ibidem. Derselbe, Ueber die Fibrinbildung an serösen und Schleimhäuten. Aus den Nachrichten d. K. Gesell. d. Wiss. zu Göttingen, Math.-phys. Kl., 1896 Heft 3. ZIEGLER, Ueber fibrinöse Entzündung der serösen Häute, Ziegl. Beitr. 1897 Bd. XXI. NEUMANN, Zur Streitfrage der fibrinoiden Bindegewebsdegeneration, Fortschr. d. Med. 1897 Bd. 15 Nr. 10 p. 361. BORST, Das Verhalten der „Endothelien" bei der acuten und chronischen Entzündung sowie bei dem Wachsthum der Geschwülste, Verh. der phys.-medic. Gesellschaft zu Würzburg 1897 N. F. Bd. XXXI p. 1. GAYLORD, Fibrinous exsudates and fibrinoid degeneration, The Journ. of exper. Med. 1898 Vol. III Nr. 1 p. 1. ABRAMOW, Ueber die pathologisch-anatomischen Veränderungen der serösen Häute bei den experimentellen acuten fibrinösen Entzündungen, Ziegl. Beitr. 1898 Bd. XXIII p. 1. JATTA, Ueber die Genesis des Fibrins bei der Entzündung der Pleura, Rendiconti del R. Istit. lombardo di scienze e lettere Fasc. 15—16 1898, cit. nach BARBACCI, Centralbl. f. allg. Path. 1899 Bd. X Nr. 13/14 p. 508, 509. HEINZ, Ueber die Herkunft des Fibrins und die Entstehung von Verwachsungen bei acuter adhäsiver Entzündung seröser Häute, Virch. Archiv 1900 Bd. 160 p. 365 und Verh. der Deutsch. path. Gesellsch. 1900 p. 377. DELBANCO, Die fibrinoide Degeneration des Bindegewebes, Vers. deutscher Naturf. u. Aerzte in Braunschweig 1897 und Biol. Abth. des ärztl. Vereins zu Hamburg 23. XI. 1897, Münch. med. Wochenschr. 1. 2. 1898. HERXHEIMER, Ueber fibrinöse Entzündungen des Darmes und der serösen Häute, Virch. Arch. 1900 Bd. 162 p. 443.

elastischen Fasern mit Orcein oder nach WEIGERT [1]) gefärbt. Die Schnitte wurden gewöhnlich senkrecht zur Oberfläche der Haut, manchmal parallel zu derselben geführt. In einer Anzahl von Fällen wurden Schnittserien angefertigt. Ausserdem wurden dünne Membranen von der Oberfläche der serösen Häute abgezogen und auf dem Objectträger ausgebreitet untersucht. Dazu wurden entweder in Sublimat fixirte Stücke gebraucht oder die frisch abgezogenen Membranen erst nachträglich fixirt. [2]) Sie wurden auch nach VAN GIESON oder nach WEIGERT gefärbt.

Zur Untersuchung wurden Fälle von Pleuritis, Pericarditis und Peritonitis benutzt. Da in der Literatur die Vermuthung ausgesprochen wurde, dass die fibrinöse Entzündung der serösen Häute bei der Tuberkulose eine andere histologische Erklärung erforderte, als in den übrigen Fällen (ORTH, GAYLORD, MARCHAND), so will ich das zu meiner Verfügung stehende Material in diesem Sinne in zwei Gruppen trennen, die einfache fibrinöse Entzündung der serösen Häute und die fibrinöse Entzündung der serösen Häute bei der Tuberkulose.

I. Einfache fibrinöse Entzündung der serösen Häute.

Es wurden 43 Sectionsfälle mit möglichst frischen fibrinösen Entzündungen der serösen Häute untersucht. Als ein besonders geeignetes Material haben sich die pyämischen Lungenabscesse und die fibrinös-eiterigen Peritonitiden herausgestellt, da sie acute Processe darstellen, welche sehr rasch zum Tode führen. Natürlich muss gerade dieses Material ganz besonders frisch sein, da die Leichen sehr bald Fäulnissveränderungen zeigen. Manche werthvolle Wahrnehmungen habe ich auch bei verschiedenen pneumonischen Processen zu verzeichnen. Das Hauptinteresse der Autoren, welche sich mit dem uns beschäftigenden Gegenstande befasst hatten, wurde mit vollem Recht auf das Verhalten der Oberflächenepithelien der serösen Häute gerichtet. Auch NEUMANN hat auf die entscheidende Bedeutung dieses Verhaltens für die ganze Frage hingewiesen. Ist das Fibrin ein auf die Serosaoberfläche abgelagertes Exsudat, so kann das Epithel unterhalb desselben gefunden werden, ist die entgegengesetzte Meinung richtig, so muss das Epithel oberhalb der Fibrinmembran nachweisbar sein. Eine zweifellose Epithelschicht unter-

---

[1]) Ich habe auch bessere Resultate mit der WEIGERT'schen Färbung, als mit der UNNA-TÄNZER'schen erhalten (vergl. MELNIKOW-RASWEDENKOW, Histologische Untersuchungen über das elastische Gewebe in normalen und in pathologisch veränderten Organen, Ziegl. Beitr. 1899 Bd. XXVI p. 546.

[2]) Hier muss ich NEUMANN beistimmen, dass es nur sehr selten gelingt ausschliesslich das dünne Fibrinhäutchen abzuziehen, gewöhnlich geht eine dünne Lamelle der Serosa mit; leichter gelingt ersteres bei dickeren Fibrinmembranen.

halb des Fibrins ist von mehreren Autoren beschrieben worden [MEYER [1]), COHNHEIM [2]), WAGNER [3]), GRASER [4]), MARCHAND (l. c.), ORTH (ll. cc.), ZIEGLER [5]), CORNIL [6]), GAYLORD (l. c.), ABRAMOW (l. c.), HERXHEIMER (l. c.)]. Ueber Befunde des Epithels oberhalb des Fibrins finden sich dagegen spärliche Angaben, welche ausserdem eine andere Deutung, wie wir weiter unten sehen werden, zulassen. BUHL [7]), welcher einen ähnlichen Befund kurz erwähnt und abbildet, nimmt auch die Möglichkeit der Ablagerung vom „epithelialen Faserstoff" oberhalb der Serosaepithelien für seltene Fälle an (p. 69). In der Fig. 2 von SCHLEIFFARTH (l. c.), welcher die „fibrinoide" Degeneration bei der Bildung von Fibrinmembranen annimmt, kann man die etwas abgelösten Epithelien zwischen der Serosa und dem Fibrin erkennen, welche er aber für die Endothelien eines Saftspaltes hält. Epithelien oberhalb des Fibrins erwähnen auch LANGHANS (l. c.), SULTAN (l. c.), NEUMANN (l. c.) und BORST (l. c.). In 17 von mir untersuchten Fällen konnte ich eine ganz deutliche Epithelschicht zwischen dem Fibrin und der Serosa nachweisen. Dabei war dieselbe in acht Fällen vollständig continuirlich und erstreckte sich manchmal durch einen ganzen Schnitt hindurch.

Eine Verwechselung des Oberflächenepithels mit den gewucherten Endothelien einer Saftspalte, wie sie von SCHLEIFFARTH und NEUMANN beschrieben werden, halte ich bei einer gewissen Uebung für vollständig ausgeschlossen. Nur in einem Falle habe ich eine lange, mit Endothelien gefüllte Spalte gesehen, sie lag aber in der Dicke der normal gebauten Serosa und sah ganz anders aus, als das Oberflächenepithel, welches sich an seiner normalen Stelle fand und von einer Schicht Fibrin bedeckt war. Das Verhalten des Exsudates zu dem Gewebe der Serosa kann man besonders deutlich an Schnitten verfolgen, welche durch die äussere Grenze der circumscripten Fibrinhäutchen geführt sind, wie sie

---

[1]) MEYER, Annalen des Charité-Krankenhauses zu Berlin 1853, cit. nach MARCHAND.

[2]) COHNHEIM, Ueber die Entzündung seröser Häute, Virch. Arch. 1861 Bd. 22 p. 516.

[3]) WAGNER, Beiträge zur pathologischen Anatomie der Pleura, Arch. der Heilk. 1870 Jahrg. XI p. 43 und Handbuch der allgemeinen Pathologie 1876 7. Aufl. p. 273.

[4]) GRASER, Die erste Verklebung der serösen Häute, Arch. f. kl. Chir. 1895 Bd. 50 p. 887.

[5]) ll. cc. und im I. Band seines Lehrbuchs 1898, wo sich auch diesbezügliche Abbildungen finden (p. 339 Fig. 181 und p. 340 Fig. 183). Vergl. auch andere Lehrbücher: BIRCH-HIRSCHFELD Bd. I 1896 p. 125. ORTH 1887 Bd. I 130. CORNIL et RANVIER 1881 Tome I p. 505.

[6]) CORNIL, Des modifications que subissent les cellules endotheliales dans les inflammations, Arch. de méd. expér. et d'anat. path. 1897 Tome IX p. 9.

[7]) BUHL, Ueber das Faserstoff-Exsudat, Sitzungsber. der Münch. Acad. 1863 Bd. II p. 59.

z. B. bei kleinen metastatischen Lungenabscessen an der Pleura vorkommen. In der nächsten Umgebung von solchen Fibrinmembranen ist die Pleuraoberfläche noch ganz frei von Fibrin. Sie weist hier manchmal eine vollständig erhaltene oder sogar etwas gewucherte Epithelschicht auf. Das Bindegewebe der Pleura zeigt hier eine vollständig normale Structur. Bei der Färbung auf elastische Fasern kann man ihren typischen welligen, der Oberfläche parallelen Verlauf beobachten. Ferner sieht man die compactere äussere elastische Schicht und nach aussen von ihr die schmale bindegewebige Lamelle, in welcher man manchmal unregelmässig verlaufende dünnste elastische Fäserchen nachweisen kann (vergl. ORTH [1])). Wenn man nun die Oberfläche der Pleura weiter gegen das Centrum des Fibrinhäutchens hin verfolgt, so bemerkt man folgendes: die sämmtlichen eben beschriebenen Verhältnisse bleiben vollständig unverändert, nur erscheint an der Oberfläche der epithelialen Auskleidung eine dünne Fibrinschicht, welche immer dicker wird, je weiter man sich vom Rande des Häutchens entfernt.

Auch in etwas älteren Fällen konnte ich unterhalb des Fibrins und des Epithels eine vollständig normal gebaute Serosa erkennen. Besonders deutlich waren die Verhältnisse bei einer combinirten Färbung mit Karmin, Orcein und WEIGERT's Gentiana.

Das Fibrin der Oberfläche sendet oft dünne Fortsätze und Netze zwischen die Epithelien aus, wie es schon mehrmals beschrieben wurde (GRASER, MARCHAND, ORTH, ZIEGLER). Diese Netze setzen sich manchmal in das Bindegewebe der Serosa fort. [2]) Dieses Verhalten erklärt genügend den festen Zusammenhang der Fibrinmembran mit der Serosa, was als Beweis für die Entstehung der Membran aus dem Serosagewebe herangezogen wurde.

Nicht immer verhalten sich die Oberflächenepithelien gleich. In manchen Fällen bleiben sie gut erhalten, haften an ihrer Unterlage fest sogar in späteren Stadien des Processes, zur Zeit, wenn die Fibrinmembran eine dicke oft homogene Schicht darstellt (Taf. X Fig. 1, F.). Die Epithelien (E.) zeigen dabei oft eine Wucherung, wie es von verschiedenen Seiten beschrieben wurde (WAGNER, MARCHAND, ORTH, HERXHEIMER). Die Zellen sind gequollen, besitzen grosse helle Kerne und ein körniges Protoplasma (dabei spielt die Quellung der Zellen in der vorhandenen Flüssigkeit wohl auch eine Rolle), zwei-, drei- und mehrkernige Zellen sind ziemlich häufig vorhanden; vielfach bilden die Epithelien eine mehrschichtige Lage. Einzelne Zellen lockern sich aus ihrem Zusammenhang miteinander und mit ihrer Unterlage. In anderen Fällen sind die meisten

[1]) 1896 zweite Arbeit p. 3.

[2]) Anzunehmen, dass diese Netze eine postmortale Erscheinung darstellen, wie es ORTH thut, habe ich schon deshalb keinen Anlass, da ich, wie es weiter unten beschrieben wird, im Zusammenhang mit diesen Netzen typische Gerinnungscentren beobachtet habe (Taf. X Fig. 6).

Epithelien abgelöst und diejenigen, die haften geblieben sind, bilden eine discontinuirliche Reihe, in welcher die oberflächliche epitheliale Schicht beim Vergleiche mit den früher beschriebenen Bildern doch leicht zu erkennen ist.

In einer anderen Reihe von Fällen stellt sich der Process wesentlich anders dar. Hier gehen die Epithelien schon im Anfang der Entzündung zu Grunde. Dabei kann man an ihnen oft an demselben Präparate folgende Reihe von Veränderungen wahrnehmen. Man sieht eine vollständig erhaltene continuirliche Schicht von Epithelien an der welligen Oberfläche der normal gebauten Serosa. An anderen Stellen liegt oberhalb dieser Zellenreihe eine ganz dünne homogene Fibrinschicht (Taf. X Fig. 2 bei A.). An weiteren Stellen sendet die fibrinöse Schicht Fortsätze zwischen die Epithelzellen aus, welche dadurch gelockert und wie zusammengeschoben erscheinen (B.). Das Protoplasma dieser Zellen wird ganz homogen, glänzend, seine Substanz unterscheidet sich durch nichts von derjenigen der Fibrinauflagerung, und es fliesst allmählich das Protoplasma der Epithelien mit dem Fibrin zusammen. Anfangs bleiben noch die im Fibrin eingelagerten Kerne erhalten (C.); später lösen sie sich auch in der Fibrinmasse auf, und es resultirt von dem ganzen Processe nur eine dünne gleichmässige homogene Fibrinschicht, welche gewöhnlich keine Fibrinfärbung bei Weigert zeigt und event. als Basis für weitere Fibrinablagerungen dienen kann. Diese dünne, continuirliche Fibrinschicht an der wellenförmigen Oberfläche der meist noch vollständig normal gebauten Serosa ist in der Art charakteristisch, dass, wenn man ihre Entstehung ein Mal verfolgt hat, man sie immer leicht wieder erkennt. Dabei schliesst sie oft hie und da abgeplattete, gegen die Serosa gedrückte, dunkel gefärbte Kerne, als Reste der vormaligen Epithelien ein.

In manchen Fällen nimmt das Exsudat noch weniger Antheil bei der Bildung der Membran. Es erscheint nur zwischen den Epithelien eine geronnene homogene Masse, welche sie fest zusammenkittet. Es entstehen dadurch zusammenhängende Häutchen, welche oft zum Theil abgelöst oder an ihren Rändern umgeklappt erscheinen. Die Epithelien verlieren allmählich ihre Kerne, werden zu homogenen Schüppchen, aus welchen das Häutchen also fast ausschliesslich besteht. Solche Membranen sind nicht dicker als die ursprünglichen Epithelien, bilden gewöhnlich keinen ausgedehnten Ueberzug, sondern eben nur kleine Häutchen, da sie wahrscheinlich infolge ihrer Zartheit leicht zerstört werden.

Aus der Schilderung dieser zwei letzten Entzündungsformen ist es ersichtlich, dass den Epithelien bei der Bildung von fibrinösen Membranen an den Oberflächen der Serosa eine wichtige Rolle zukommt. Sie unterliegen einer echten Coagulationsnekrose, üben dabei wahrscheinlich die fermentative Wirkung aus, wie sie nach der Alexander Schmidt'schen Theorie den zelligen Elementen bei den Gerinnungen der Flüssigkeiten

zukommt und werden selbst zum integrirenden Bestandtheile der fibrinösen Membran.

Dass die Epithelzellen eine ähnliche Bedeutung auch bei den zuerst erwähnten Fällen mit der dauerhaft erhalten bleibenden Epitheldecke besitzen, erweist die folgende Beobachtung. Wie früher gesagt, löst sich in diesen Fällen ein Theil der Zellen von ihrer Unterlage ab und liegt zwischen der erhaltenen Epithelschicht und der dichteren Fibrinmembran. In manchen von diesen Zellen habe ich scharf begrenzte, gewundene Fibrinfäden inmitten ihren Protoplasmas gefunden (Taf. X Fig. 3). Daneben fanden sich Zellgruppen, welche aus mehr oder wenig innig zusammengeschmolzenen Epithelien bestanden (Fig. 4). In manchen von diesen Zellen waren die Kerne noch gut erhalten, in ihrem Protoplasma fanden sich nur einzelne Fibrinfäden (A.). In anderen war das Protoplasma stärker von solchen Fäden durchsetzt, ihre Kerne waren blässer, undeutlicher (B.). Wieder andere Zellen haben sich in kernlose Schüppchen umgewandelt, welche eine fädige Structur besassen und aus einer geronnenen Substanz zu bestehen schienen (C.). Alle diese Zellen flossen mit dem Fibrin zusammen und bildeten allmählich eine einförmige geronnene Masse. Offenbar haben wir es auch hier mit einem Coagulationsprocesse zu thun.

Hindeutungen auf ein ähnliches Verhalten des Epithels der serösen Häute finden sich schon in der Literatur zerstreut (HAUSER [1]), GRASER, BIRCH-HIRSCHFELD, ABRAMOW). Ganz besonders lehrreich sind die Beschreibung und die Abbildungen von GRASER. Das Verhalten der Epithelien der serösen Häute bei fibrinösen Entzündungen erscheint also höchst ähnlich dem Verhalten der Epithelien der Schleimhäute bei croupösen Entzündungen.

Was die Unterschiede bei den verschiedenen, oben angedeuteten Formen der fibrinösen Entzündung anlangt, so bestehen sie nur im Folgeden. In einem Falle gehen sämmtliche Epithelien annähernd gleichzeitig und zwar gewöhnlich an ihrer ursprünglichen Stelle zu Grunde; in einem anderen Falle werden sie nach und nach nekrotisch, indem die absterbenden Zellen fortwährend abgestossen werden. Wenn zu der Zeit, als die Serosa vollständig von einer compacten Fibrinschicht überdeckt wird, eine genügende Zahl von Epithelien noch lebensfähig bleibt, so zeigen diese Zellen, wie oben beschrieben, eine mehr oder weniger intensive regeneratorische Wucherung. Hierdurch werden die Defecte, welche infolge des Zugrundegehens einer Anzahl von Zellen entstanden waren, mit oft übermässig gewucherten Epithelien bedeckt. Dabei sterben die

[1]) HAUSER, Ein Beitrag zur Lehre von der pathologischen Fibringerinnung, D. Arch. f. klin. Med. 1892 Bd. 50. Vergl. auch über ein ähnliches Verhalten des Lungenepithels bei HAUSER, Ueber die Entstehung des fibrinösen Infiltrates bei der croupösen Pneumonie, Ziegl. Beitr. 1894 Bd. XV p. 527.

oberflächlichsten Schichten fortwährend ab, nehmen bei der Bildung neuer Fibrinmassen Antheil und werden immer von neugebildeten Zellen substituirt. In dieser Weise kann die epitheliale Decke der Serosa sehr lange Zeit hindurch erhalten bleiben. Darauf kommen wir unten noch ein Mal zurück. Diese regeneratorische Wucherung von Epithel, welches durch die Fibrinmembran gegen die äusseren Schädlichkeiten geschützt ist, könnte man mit einer eben solchen Wucherung des Alveolarepithels bei chronischen indurativen Processen der Lunge in den Alveolen, welche von der Communication mit der äusseren Luft abgeschlossen sind, vergleichen.

Noch deutlicher lassen sich manchmal die topographischen Verhältnisse an den abgezogenen Membranen beobachten. Wie es schon oben gesagt wurde, löst sich dabei in frischeren Fällen gewöhnlich eine dünne Schicht des Bindegewebes der Serosa mit ab. Dass die untere Grenze einer solchen Bindegewebsschicht von einer Saftspalte gebildet wäre, wie es Neumann beschrieben hat, konnte ich nicht wahrnehmen. Bei der Untersuchung der Stücke, von welchen eine Membran an der ganzen Oberfläche, oder nur theilweise abgezogen wurde, konnte man sehen, dass die oberflächlichste Bindegewebsschicht ganz unregelmässig abgerissen wurde, nie aber die äussere elastische Schicht mitgenommen wurde.

Wenn man so eine Membran auf dem Objectträger in der Art ausbreitet, dass ihre Oberfläche gegen den Beobachter hin gerichtet ist, so bemerkt man unter dem Mikroskop, beim Drehen der Mikrometerschraube, dass die oberflächlichste Schicht aus Fibrin besteht, dann die Epithelschicht folgt und endlich das Bindegewebe erscheint.

An solchen Präparaten kann man auch die Verhältnisse zwischen den Epithelien und dem Fibrin deutlich verfolgen. Die dickeren Fibrinleisten senden dünnere Zweige aus, welche zwischen den einzelnen Zellgruppen und Zellen in ein Netzwerk zerfallen. In die Maschen dieses Netzwerkes sind die Epithelien eingeschlossen (Taf. X Fig. 5). An manchen Stellen zeigen die Epithelzellen die früher beschriebenen Veränderungen und lösen sich allmählich im Fibrin auf (A.). In dieser Weise entstehen grosse, fein gestreifte Höfe zwischen den dickeren Fibrinleisten. Sie sind sehr charakteristisch und werden oft in den Membranen angetroffen, in welchen man nichts mehr von Epithelien erkennen kann.

Ein ähnliches Verhalten wie die Epithelien zeigen auch andere zellige Elemente. Die Leukocyten, von welchen wir aus den experimentellen Untersuchungen wissen, dass sie in bedeutender Menge in frischen Stadien der fibrinösen Entzündung im Fibrin vorkommen können, werden am anatomischen Material gewöhnlich (abgesehen von fibrinös-eiterigen Entzündungen) ziemlich spärlich gefunden. Das liegt auch in der Natur der Sache: es dauern hier die Processe eine für diesen Befund zu lange Zeit. Man trifft die noch erkennbaren Leukocyten gewöhnlich in Form

von Kernen, welche vom Fibrin dicht umschlossen und im Verschwinden begriffen sind. Es brauchen natürlich nicht sämmtliche Epithelien und Leukocyten (welche übrigens auch im Anfang des Processes spärlich sein können) durch Coagulationsnekrose zu Grunde zu gehen. Ein Theil derselben unterliegt einer fettigen Degeneration, einem Zerfall, und erst ihr Detritus mischt sich der Fibrinmasse bei.

In Fällen, wo in der Serosa Blutungen entstanden waren und das Blut auf die Oberfläche gelangte, konnte ich ebenso wie ABRAMOW und JATTA eine Beimengung von rothen Blutkörperchen zu der fibrinösen Masse wahrnehmen. Nach dem Austritte auf die Serosaoberfläche wurden die rothen Blutkörperchen homogen, sickerten zusammen, und erst in Form einer dichten Masse mengten sie sich der Membransubstanz bei. Auch sie erlitten also eine Art von Coagulationsnekrose, ähnlich den Epithelien und Leukocyten und trugen zu dem sich vollziehenden Coagulationsprocesse bei.

Was die Structur der Fibrinmembranen anbelangt, so muss ich folgendes sagen. Es kommen Fälle vor, wo die Membran vom Anfang an eine continuirliche dünne Schicht darstellt, welche sich dann annähernd gleichmässig in ihrer ganzen Ausdehnung verdickt. In anderen Fällen scheint der Process in folgender Weise vor sich zu gehen. Es entstehen an der Oberfläche der Serosa zerstreute homogene Fibrinklümpchen. Sie vergrössern sich allmählich, werden zu höheren Zäpfchen und Leisten. Gleichzeitig bekommen sie dünnere Fortsätze, welche wieder in noch dünnere Ausläufer zerfallen. Diese anastomosiren vielfach mit einander und bilden die feineren schon früher erwähnten Netzwerke. Alle diese Gebilde vergrössern sich dann ziemlich gleichmässig immer weiter und bilden immer gröbere Netzwerke mit klumpigen oder zottigen Verdickungen an den Knotenpunkten. Was die Entstehung der ursprünglichen Fibrinklümpchen betrifft, so konnte ich einen Zusammenhang ihrer Vertheilung an der Serosaoberfläche mit irgend welchen morphologischen Bestandtheilen derselben oder anderen Structureigenthümlichkeiten nicht nachweisen. Es macht vielmehr den Eindruck, dass sie ganz unregelmässig zerstreut sind und durch das Verkleben und Auseinanderziehen zweier gegenüberliegenden Serosablätter verursacht werden; das Exsudat, welches an den beiden Oberflächen hervorquillt und in Gerinnung betroffen wird, wird hierbei zu diesen Klümpchen angesammelt. Dafür spricht auch die bekannte Thatsache, dass die Fibrinzotten, die ja aus diesen Klümpchen entstehen, sich an der Herzoberfläche in einer bestimmten Weise vertheilen in Abhängigkeit von Herzbewegungen. An den Lungen, wo die Bewegungen weniger gleichmässig sind, vertheilen sich die Zotten und Leisten an den Pleurenoberflächen in einer weniger bestimmten Art. In der Bauchhöhle, wo die Bewegungen der Organe einen noch mehr zufälligen Charakter tragen, entstehen meist überhaupt keine Zotten, das Exsudat wird, durch die ganze

Fläche hindurch gleichmässig zerrieben und gerinnt in Form von feinmaschigen Netzen.

In einem Falle konnte ich folgendes Bild beobachten. An einer Pleura waren die Räume zwischen den Fibrinleisten vollständig durch dünne Fibrinfäden ausgefüllt; über dieser Fibrinschicht hat sich eine neue gebildet, welche eben solche Leisten zeigte und sich offenbar infolge eines Nachschubes der Erkrankung gebildet hatte.

Dass die Verklebung zwischen zwei Serosen sehr fest sein kann, beweist die folgende Wahrnehmung. An einer Pleura fand ich eine mit Zotten versehene frische Fibrinschicht, unter welcher sich eine gelockerte Epithelschicht befand. An der freien Fläche dieser Membran lag eine vollständig identische Fibrinmembran mit ebensolchen Zotten, welche aber mit ihren Spitzen gegen die erste hin gerichtet waren und zwischen die Zotten derselben hineindrangen. Ueber dieser zweiten Membran fand sich eine Epithelschicht, welche ganz gleich der eben erwähnten aussah, und weiter war ein festes, faseriges, mit van Gieson dunkelroth gefärbtes Bindegewebe in Form einer schmalen uneben begrenzten Schicht zu sehen. Es war hier also das Anhaften der beiden Membranen aneinander so fest, dass bei der Herausnahme der Lunge sich eher eine Lamelle vom Bindegewebe abgerissen als diese Verklebung losgelöst hatte. Ausserdem zeigt das eben beschriebene wieder, wie fest die Verbindung der Fibrinmembran mit der Serosa sogar beim Vorhandensein des Epithels sein kann.

Es wurde schon früher gesagt, dass die fibrinöse Auflagerung oft ein dünnes fibrinöses Netzwerk zwischen den Epithelien in das Bindegewebe der Serosa aussendet. Es muss selbstverständlich umgekehrt gedacht werden, d. h., dass dieses Netzwerk den Weg zeigt, welchen das an der Oberfläche geronnene Exsudat passirt hatte. Aehnliche Netzwerke finden sich auch in der Tiefe der Serosa ohne jeden Zusammenhang mit dem Fibrin an der Oberfläche und liegen in solchen Fällen meist in der Nähe der Gefässe. Diese Netzwerke sind auch von Neumann gesehen und auch als Gerinnungsproducte erkannt worden. Diese Netze haben aber seiner Meinung nach nichts mit anderen Bildern zu thun, welche er im Gewebe der Serosa beschreibt und für solche hält. die das Entstehen des Fibrins unmittelbar aus den Bindegewebsfasern beweisen.

Auch ich habe ähnliche Bilder beobachtet und will sie jetzt beschreiben und ihre Bedeutung zu erklären versuchen. Ich fand manchmal in der Serosa mehr oder weniger scharf begrenzte dickere und dünnere Streifen, welche parallel den Bindegewebsfasern verliefen und eine mehr oder weniger intensive Fibrinfärbung zeigten (Taf. X Fig. 6, A.). Manche von ihnen schmiegten sich den Fasern innig an, bedeckten dieselben in der Hälfte ihrer Breite, oder noch mehr, sodass fast nur die Bindegewebskerne zwischen den blauen Streifen (Weigert's Färbung)

zu sehen waren. An anderen Stellen erschienen diese Streifen wie Fortsetzungen der Bindegewebsfasern. Die Bilder waren der Art, dass man auf den ersten Blick die Vorstellung bekommen konnte, man hätte es mit „fibrinoid" degenerirten Fasern zu thun. Bei genauer Untersuchung hat sich aber Folgendes herausgestellt. In den meisten Fällen fanden sich in der unmittelbaren Nähe von den beschriebenen Gebilden oder an anderen Stellen feinfaserige Fibrinnetze, welche zweifellos durch Gerinnung einer Flüssigkeit zu Stande gekommen waren; sie schlossen manchmal sogar typische Gewinnungscentren ein (Taf. X Fig. 6). Nun konnte man im günstigen Falle einen directen Zusammenhang des Fibrins dieser Netze mit den oben beschriebenen Gebilden nachweisen (bei B, C). Man sah manchmal, wie die Ausläufer eines Gerinnungscentrums allmählich dicker wurden und sich in die breiteren Streifen unmittelbar fortsetzten. Andrerseits fanden sich zwischen den dickeren Fibrinbalken auch dünne Fibrinfäden, die einerseits vielfach mit diesen communicirten, andrerseits die Bindegewebsfasern umsponnen und sich an ihrer Oberfläche hie und da in Form breiterer Höfe ausbreiteten. Auf Grund solcher Wahrnehmungen kam ich zur Ueberzeugung, dass die oben beschriebenen homogenen Züge und Streifen nichts anderes als Fibrin waren, welches zwischen den Fasern und an ihrer Oberfläche geronnen war und begreiflicherweise ihre Form mehr oder weniger exact nachahmen musste.

In anderen Fällen sah ich inmitten der Fibrinnetze im Gewebe unregelmässige Fibrinklümpchen, die mit den dünnen Fäden communicirten und manchmal als Gerinnungscentren zu erkennen waren, deren Fäden sich in eine homogene Masse zusammengeballt hatten.

Manchmal fanden sich auch körnige Fibrinmassen, welche die Oberfläche der Bindegewebsfasern bedeckten, was zuweilen in einer sehr deutlichen Weise zu verfolgen war. Oft wurde das Bild in Weigert-Präparaten bedeutend durch eine Blaufärbung der Bindegewebsfasern complicirt. Diese Erscheinung, welche gerade an diesen Objecten gar nicht selten zu beobachten ist, möchte ich mir mit Ziegler [1]) als Folge einer Durchtränkung der Fasern mit einer eiweisshaltigen Flüssigkeit denken.

Jetzt will ich zum Processe der Organisation von fibrinösen Auflagerungen übergehen.

Dieser Process wird durch die Wucherung der äussersten Serosaschicht, welche oberhalb der Elastica liegt, eingeleitet. Die hier entstehenden Capillarsprossen dringen, von Bindegewebszellen begleitet, in die Fibrinschicht hinein. [2]) Die Angio- und Fibroblasten zeigen sehr zahlreiche Mitosen. Das Eindringen der Gefässe geschieht nach zweierlei

[1]) Ziegl. Beitr. Bd. 21 p. 235.

[2]) Die Fibrinschicht wird dabei manchmal durch die andringenden Gefässe von der Serosa etwas abgehoben.

Arten. Entweder wuchern sie (und das Bindegewebe) an der ganzen Oberfläche der Serosa in das Fibrin hinein, oder dieses Hineinwuchern geschieht von Strecke zu Strecke. In diesem letzteren Falle geben die Gefässe, nachdem sie in die Membran eingedrungen sind, Seitensprossen ab, welche, von Fibroblasten begleitet, sich parallel der Serosaoberfläche ausbreiten. Dabei geschieht es oft, dass gerade die tiefste Lage des Fibrins eine längere Zeit hindurch unorganisirt bleibt und in Form einer schmalen homogenen Schicht, welche an ziemlich gleichen Entfernungen von Blutgefässen durchbrochen ist, an der Grenze zwischen der Serosa und der neugebildeten Bindegewebsschicht liegen bleibt. Auch die oberflächlicheren Fibrinschichten werden oft durch das Granulationsgewebe in schmale, parallel der Oberfläche gelagerte Fibrinfelder zerlegt; gewöhnlich sind aber diese Fibrininseln von einer ganz unregelmässigen Gestalt. Beim Durchbohren der Fibrinmasse schmiegen sich die Fibroblasten begreiflicherweise sehr innig den Fibrinresten an. Hier machen sie ihre weiteren Entwicklungsstadien durch und führen zur Bildung eines fibrillären Bindegewebes. Die neugebildeten Fasern lagern sich den Fibrinresten ebenso oder noch inniger als das ursprüngliche zellreiche Gewebe an. Inzwischen ist auch die äusserste Serosaschicht wieder zu einem faserigen Gewebe geworden, und die Grenze zwischen dem alten und dem neugebildeten Bindegewebe ist manchmal ziemlich schwer zu bestimmen. Wenn die Fibrinreste dazu die eben erwähnte faserähnliche Form besitzen, so kann es einem geschehen, dass er eine „fibrinoide Degeneration“ der oberflächlichen Serosaschichten vor sich zu haben glaubt. Ich vermuthe, dass gerade diese Bilder zur Annahme einer fibrinösen Degeneration geführt haben, nicht aber die früher beschriebenen, die seltener sind und meist in den tieferen Schichten der Serosa vorkommen. Ein ähnliches Bild ist in der Taf. X Fig. 7 abgebildet, wo die Linie AA die Oberfläche einer Lunge darstellt.

Die schwarzen länglichen Fibrinreste, welche hie und da noch Kerne mit Resten des sie umgebenden Bindegewebes einschliessen, erinnern stellenweise entschieden an degenerirte Bindegewebsfasern. Bei einer genaueren Untersuchung verschiedener Schnitte, beim Vergleich mit Präparaten aus anderen Stellen derselben Lunge, ergiebt sich aber, dass alle diese Gebilde im neugebildeten Bindegewebe eingeschlossen sind; die ursprüngliche Pleura fängt erst unterhalb der untersten Fibrinreste an und wird durch die Linie BB nach oben begrenzt. Auch Neumann nimmt nicht mehr an, dass das neugebildete Bindegewebe an der Oberfläche der Serosa „fibrinoid“ degenerire.

In den jüngeren Stadien der Organisation und vor dem Anfange derselben gelingt es ziemlich leicht die Grenze zwischen der Serosa und der Auflagerung zu bestimmen, auch in den Fällen, wo keine Spur von Oberflächenepithelien mehr zu finden ist. Dazu muss man eben die

Structur der Serosa berücksichtigen: ihre Dicke und speciell die Vertheilung der elastischen Fasern. Bei einer gewissen Uebung kann man in vielen Fällen die Elastica und zum Theil die übrigen elastischen Fasern auch ohne jede specifische Färbung erkennen. In einem Falle konnte ich die äusserste Pleuragrenze daran erkennen, dass das hochgradige Oedem sich nur auf die eigentliche Pleura, nicht aber auf das neugebildete Gewebe erstreckte. In einem anderen Falle, bei einer sehr starken Anthrakose der Lunge, war die Pleura in ihrer ganzen Dicke schwarz, während die neugebildete Bindegewebsmembran keine Spur von Kohle enthielt.

Hier will ich im Vorbeigehen auf die ganz besonders grosse Verbreitung des Processes der Organisation in der Pathologie hinweisen. Jede umgrenzte oder diffuse Verdickung einer Serosa, jede atypische Anordnung des Bindegewebes in ihren äussersten Schichten muss einen Verdacht auf eine hier vorhanden gewesene und organisirte Auflagerung erwecken.

Ich kehre hier noch einmal zum Oberflächenepithel zurück, um sein Verhalten bei der Organisation zu erwähnen.

In Fällen, wo das Fibrin sich in Gestalt von mehr oder weniger umschriebenen Klumpen oder von Netzen an der Serosaoberfläche befindet, schiebt sich das sich regenerirende Epithel manchmal über die fibrinösen Auflagerungen hinweg. Dabei kann es mehrschichtig werden und überhaupt das Aussehen eines mehrschichtigen Plattenepithels oder geradezu einer Epidermis annehmen (Taf. X, Fig. 8, E). Diese Erscheinung habe ich in drei Sectionsfällen wahrgenommen. Diese Thatsache erklärt zur Genüge die oben erwähnten spärlichen Angaben der Literatur über das Epithel oberhalb des Fibrins. Besonders gut deckt sich damit die Beobachtung von Sultan, welcher das epidermisähnliche Aussehen eines solchen Epithels erwähnt. Dieses Verhalten der Epithelien steht auch im Einklang mit der experimentellen Beobachtung von Ranvier[1]), dass die Epithelien des Peritoneums die Fibrinfäden überdecken können und mit Ergebnissen der Experimente von Gaylord. In einem anderen Falle war die Oberfläche der fast vollständig bindegewebigen Auflagerung mit einer Schicht von grossen epithelialen Zellen ausgekleidet.

Oben wurde gesagt, dass die erhalten gebliebenen Oberflächenepithelien sehr lange unterhalb der Fibrinmembran zu finden sind. Sie bleiben manchmal auch dann enthalten, wenn die Organisation im vollem Gange ist. Das geschieht offenbar in den Fällen, wo die Gefässe nicht dicht an einander in die Fibrinmembran durch die Epithellage hinein-

[1]) Ranvier, De l'endothelium du péritoine et des modifications qu'il subit dans l'inflammation expérimentale; etc., Comptes rendus de l'académie des sciences 1891 Tome 112 p. 842.

wuchern. Das Epithel bleibt dabei nicht nur in Form einer einfachen Lage von ziemlich hohen Zellen zwischen der Serosa und der Auflagerung liegen, sondern kleidet auch die Räume und Spalten aus, welche sich hier eventuell bilden, offenbar infolge einer nachträglichen Schrumpfung des organisirenden Bindegewebes. Dieser Process hat augenscheinlich dieselbe Bedeutung wie die Epithelwucherung an der Oberfläche der Membran und steht in Parallele mit der bekannten Fähigkeit der Schleimhaut- und Hautepithelien, die ihnen vorliegenden freien Flächen auszukleiden.

Ich habe drei solche Fälle beobachtet. Der eine von ihnen ist in der Fig. 9 Taf. XI abgebildet und stellt eine Pericarditis dar mit fast vollständig organisirten Auflagerungen (M) (nur in den oberflächlichsten, nicht abgebildeten Schichten waren noch kleine Fibrinreste vorhanden). Aehnliche Fälle erwähnen MARCHAND[1]) und ORTH.

Ich muss noch erwähnen, dass ich Bildung von neuen Fibrinauflagerungen oberhalb der vollständig organisirten Membranen gesehen habe, und dass in dem neugebildeten Bindegewebe eben solche Fibrinnetze, Gerinnungscentren und dickere Fibrinbalken neuer Formation angetroffen werden, wie im Gewebe der Serosa selbst. Fibringerinnungen in den organisirten Membranen, in der Umgebung der Gefässe, oder im Zusammenhang mit Ablagerungen an der Oberfläche habe ich sogar bedeutend öfter gesehen, als in der Serosa.

II. Fibrinöse Entzündung der serösen Häute bei der Tuberkulose.

Untersucht wurden 17 Sectionsfälle. Es handelt sich um solche Fälle, wo entweder in der Serosa oder in dem von ihr überdeckten Organe makroskopisch deutliche Tuberkel oder andere tuberkulöse Veränderungen vorhanden waren. Nur in zwei von diesen Fällen habe ich eine vollständig erhaltene continuirliche Schicht vom Epithel unterhalb der Auflagerung gefunden. Diese verhältnissmässig geringe Procentzahl erklärt sich wohl durch den Umstand, dass es sich hier doch mehr um chronische Processe, als im ersten Abschnitte handelte.

In acht dieser Fälle fand sich an den untersuchten Stellen mikroskopisch in der Serosa oder in ihrer unmittelbaren Nähe nichts von specifischen tuberkulösen Processen. Es ist also leicht erklärlich, dass die Veränderungen hier nichts abweichendes von den bisher beschriebenen zu zeigen brauchten. Ich fand frische, dünne Fibrinauflagerungen, welche man leicht von der Serosa abgrenzen konnte; diese zeigte in frischeren Fällen vollständig normale Verhältnisse in genau derselben

---

[1]) MARCHAND, Virch. Arch. Bd. 145 p. 302.
[2]) ORTH, Göttinger Nachrichten 1896 Heft 3 p. 6.

Weise wie in sonstigen Fällen ging die Organisation vor sich, und die Fig. 7 stammt von einer hochgradig durch käsige Tuberkulose afficirten Lunge, deren Pleura aber gar nichts von Tuberkulose zeigte.

Die übrigen neun Fälle waren echte tuberkulöse Entzündungen der Serosen, zeigten also schon makroskopisch ausser den Auflagerungen auch Knötchen. Es zeigte sich aber dabei ein interessantes Verhalten. Man sah an der Oberfläche der serösen Häute entweder dünnere und dickere fibrinöse Auflagerungen, oder solche, die zum grössten Theile durch Bindegewebe substituirt waren, oder endlich solche, die fast ausschliesslich aus faserigem Bindegewebe bestanden.

Was nun die tuberkulösen Producte — Tuberkel und riesenzellenhaltiges Granulationsgewebe — betraf, so befanden sie sich ausschliesslich im neugebildeten Gewebe.

Mit anderen Worten, der Unterschied von den einfachen Entzündungen trat erst beim Anfang der Organisation zu Tage. Bis dorthin waren die Processe vollständig die nämlichen wie sonst. Bei der Organisation aber wucherte das Granulationsgewebe nicht in Form von einfachen unregelmässigen Zügen in die Membran hinein, sondern bildete dabei typische tuberkulöse Knötchen; zwischen den Tuberkeln fanden sich auch im Granulationsgewebe Riesenzellen und grössere epitheloide Zellen. Dieses specifische tuberkulöse Granulationsgewebe spielte dieselbe Rolle wie das einfache nicht specifische. Man sah in manchen Fällen, wie an der Grenze zwischen der Serosa und dem Fibrin erst kleine Erhebungen des Granulationsgewebes über die Serosaoberfläche erschienen. An anderen Stellen oder in anderen Fällen waren diese Hervorragungen länger. In wieder anderen substituirte das Granulationsgewebe die ganze Membran und nur an der Peripherie blieben kleine Fibrinreste liegen.

Zwischen den Tuberkeln fand sich natürlich immer eine grössere oder kleinere Menge eines gefässführenden Gewebes. Dieses Granulationsgewebe macht auch die ihm zukommenden Umwandlungen durch und wird zum fibrösen Gewebe, in welchem nur einzelne Tuberkel eingelagert sind.

Hier finden wir also wieder die grosse Bedeutung des Organisationsprocesses deutlich ausgesprochen. Besonders tritt das aber hervor bei der Untersuchung einer sogenannten chronischen Tuberkulose des Peritoneums. Man sieht hier makroskopisch an der Oberfläche des Peritoneums scharf umgrenzte deutlich hervorspringende „Tuberkel“ oder besser gesagt, tuberkulöse Knötchen. Bei der mikroskopischen Untersuchung erkennt man, dass sie in ihren basalen Abschnitten aus einem Granulationsgewebe mit eingelagerten Tuberkeln bestehen, welches durch eine zackige Linie von der Spitze des Knötchens abgegrenzt ist. Diese besteht aus einer homogenen Masse der Fibrinreste, welche nach

und nach durch das wuchernde tuberkulöse Granulationsgewebe substituirt wird.

Im tuberkulösen Gewebe, welches eine fibrinöse Membran durchsetzt, finden sich ebenso, wie in den nicht tuberkulösen Fällen verschiedene Formen des nachträglich ausgeschiedenen und geronnenen Fibrins. Das Bild wird hier noch dadurch complicirt, dass manche Tuberkel verkäsen, wobei noch neue geronnene Massen zu Gesicht kommen. Wenn man aber über ein genügendes Vergleichsmaterial verfügt und die Grenze zwischen der Serosa und dem neugebildeten Gewebe immer festzustellen sucht, so gelingt es meist leicht die Bedeutung aller dieser Gerinnungsprocesse und die Herkunft ihrer Producte zu erkennen.

Fälle mit lange Zeit hindurch erhaltenen Oberflächenepithelien kommen auch hier vor. In Fig. 10 Taf. XI ist ein Schnitt durch die Leber bei einer tuberkulösen Peritonitis abgebildet. Fast die ganze Membran (A) ist durch das tuberkulöse Granulationsgewebe schon substituirt und doch bleibt unterhalb derselben die Epithelschicht (E) vollständig continuirlich.

Nur in einem Falle habe ich ein Paar Tuberkel in den tieferen Schichten der Serosa gesehen. Es war aber dabei die ganze Auflagerung von Tuberkeln dicht durchsetzt. Fälle, wo die Tuberkel ausschliesslich in der Serosa selbst gelagert wären, die Organisation aber vermittelst eines einfachen Bindegewebes vor sich gegangen wäre, habe ich nicht gesehen. In einem der acht Fälle ohne Tuberkel in der Serosa, und zwar in einem Falle von Pleuritis, habe ich folgendes beobachten können. Fast eine ganze tieferliegende Hälfte der Pleura war von feinen Fibrinnetzen durchsetzt, sodass man kaum noch etwas vom Gewebe sehen konnte. Zwischen dieser Schicht und der Fibrinmembran war die oberflächliche Pleuraschicht eingeschlossen. Sie war vollständig nekrotisch, kernlos, blass gefärbt, ohne bestimmte Structur. Wenn man diese Schicht im Präparate nach einer Seite hin verfolgte, so sah man, wie ihre rothe (van Gieson)-Färbung immer blässer und sie selbst schmäler wurde. Endlich löste sie sich in den umgebenden Fibrinmassen ganz auf, sodass man von ihr nichts mehr sah und die beiden Fibrinschichten sich mit einander vereinigten.

Diese Erscheinung hat aber nichts specifisches für die Tuberkulose, da ich etwas ähnliches bei einer metastatischen eiterigen Pneumonie beobachtet habe. Hier war die ganze Pleura von Kokken durchsetzt und schmolz mit der fibrinösen Auflagerung in eine gemeinschaftliche nekrotische Masse zusammen.

Hier haben wir es einigermassen mit einem Uebergange eines Bindegewebes in eine geronnene Masse zu thun. Der Process hat aber nichts mit der „fibrinösen“ Degeneration gemeinschaftliches. Es ist ein nekro-

tischer Zerfall und eine Auflösung der nekrotischen Masse mit einer nachfolgenden Gerinnung.

Die von Ziegler und Orth beschriebene herdweise, hyaline Degeneration des Bindegewebes bei tuberkulösen Entzündungen habe ich nie gesehen, vielleicht deshalb, da ich keine besonders chronischen Processe untersuchte, vielmehr die möglichst frischen ausgesucht habe.[1])

Wenn ich die Resultate meiner Untersuchung kurz zusammenfasse, so sind sie die folgenden:

1. Die fibrinösen Membranen an der Oberfläche der serösen Häute sind Producte einer Exsudation.

2. Bei der Gerinnung des Exsudates kommt eine grosse Rolle der Nekrose von Oberflächenepithelien und von anderen zelligen Elementen zu.

3. Die tuberkulösen Entzündungen der serösen Häute unterscheiden sich von den einfachen nur dadurch, dass bei ihnen zur Organisation der fibrinösen Auflagerungen ein specifisches tuberkulöses Gewebe dient. Mit anderen Worten, die Entzündung einer serösen Haut kann nur vom Anfang der Organisation an als tuberkulös erkannt werden.

4. Irgend welche Anhaltspunkte für das Vorhandensein einer „fibrinoiden Degeneration“ des Bindegewebes konnte ich nicht gewinnen.

Zum Schlusse erlaube ich mir Herrn Professor Marchand für die Ueberlassung des Themas und für die freundliche Hülfe bei Anfertigung dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Ein Theil des benutzten Materials stammt aus dem Pathologischen Institute in Zürich und aus dem Pathologisch-anatomischen Institute der deutschen Universität in Prag. Den Herren Vorständen der genannten Institute, Herrn Professor Ribbert und Herrn Professor Chiari, bin ich für die Ueberlassung desselben zu bestem Danke verpflichtet.

[1]) Eine derartige Veränderung des Bindegewebes habe ich aber in Wandungen grosser Gefässe bei atheromatösen Processen gesehen. Bei van Gieson's Färbung waren einzelne, ziemlich scharf umgrenzte Bezirke des faserigen Bindegewebes gelb gefärbt und sahen homogen aus, während die unmittelbaren Fortsetzungen derselben Fasern roth gefärbt waren und ganz normal aussahen. Es war etwas, was an die Neumann'sche Beschreibung der „fibrinoiden“ Degeneration sehr erinnerte. Bei anderen Färbungen sah man aber, dass es einfache nekrotische Bezirke waren, wie sie in solchen Gefässen so oft angetroffen werden.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel X und XI.

Fig. 1. Eine fibrinöse Pericarditis. *P* das Perikard, *E* das bedeutend gewucherte Oberflächenepithel, *F* eine ziemlich dicke und compacte Fibrinschicht. Vergr. 600.

Fig. 2. Fibrinöse Pleuritis bei einer croupösen Pneumonie. *P* Pleura. *F* fibrinöse Auflagerung mit eingeschlossenen Epithelien. Diese sind bei *A* gut erhalten, bei *B* gelockert und zusammengeschoben, bei *C* zum Theil im Fibrin aufgelöst. Vergr. 400.

Fig. 3. Eine abgelöste Zelle bei einer Pericarditis mit eingeschlossenen Fibrinfäden. Vergr. 950.

Fig. 4. Eine Gruppe aus drei in Coagulationsnekrose begriffenen Zellen (*A*, *B*, *C*). Derselbe Fall. Vergr. 950.

Fig. 5. Septische lobuläre Pneumonie. Eine abgezogene Fibrinmembran von der Fläche gesehen. *L* eine dickere Fibrinleiste. Fibrinöses Netzwerk mit eingeschlossenen Epithelien in seinen Maschen. Bei *A* Zusammenfliessen der Zellen mit dem Fibrin. Vergr. 400.

Fig. 6. Fibrinös-eiterige Peritonitis (Sepsis puerperalis). Bei *A* breitere fibrinöse Streifen im Gewebe. Bei *B* und *C* Zusammenhang derselben mit feineren fibrinösen Netzen. In der Mitte fünf Gerinnungscentren. Vergr. 500.

Fig. 7. Eine alte Pleuritis bei einer käsigen Tuberkulose der Lunge. Faserähnliche Fibrinreste in der bindegewebigen Auflagerung. *AA* freie Fläche der Auflagerung, *BB* Grenze zwischen der Auflagerung und der Pleura. Vergr. 400.

Fig. 8. Eine serös-fibrinöse Pericarditis. *P* Perikard, *F* eine homogene Fibrinauflagerung, welche mit einer ebensolchen Fibrinmasse in der rechten Hälfte der Abbildung der Fibrinfäden verbunden ist. *E* das epidermisartig das Fibrin überdeckende regenerirte Oberflächenepithel. Vergr. 400.

Fig. 9. Eine serös-fibrinöse Pericarditis. Verwachsungsstelle der beiden Perikardblätter an der Herzspitze. Pericardium viscerale. *P* Perikard, *M* unterster vollständig organisirter Abschnitt der Auflagerung, *E* Epithel der Oberfläche, welches in der rechten Hälfte der Abbildung kleine Räume auskleidet, die sich zwischen dem Perikard und der Auflagerung gebildet hatten. Vergr. 100.

Fig. 10. Tuberkulöse Peritonitis. Oberfläche der Leber (*L*). *E* das vollständig erhaltene Oberflächenepithel der Serosa. *A* Auflagerung, welche fast in ganzer Dicke durch tuberkulöses Granulationsgewebe substituirt ist. In demselben mehrere Tuberkel, deren zwei verkäst sind (in der Mitte) und drei Riesenzellen. An der Oberfläche bei *F* homogene Fibrinreste. Vergr. 100.

XI.

Ueber die Veränderungen im Rückenmark nach Resection einiger spinaler Nerven der vorderen Extremität

Druckfehler-Berichtigung.

In der Abhandlung von KNAPE (Nr. XI, S. 251) muss es statt Tafel XI heissen Tafel XII.

einiger spinaler Nerven vorgenommen.

Ehe wir diese unsere Versuche beschreiben, wollen wir erst bei folgenden Fragen verweilen:

Was ist betreffs der Veränderungen im Rückenmark bei Läsion spinaler Nerven bekannt? Was kennt man von der Localisation der motorischen Kerne derselben Nerven?

Wenn wir die erste Frage zu beantworten versuchen, stossen wir sogleich auf die ganze umfangreiche Exarticulations- und Amputationsliteratur, die sowohl menschliche als experimentelle Fälle umfasst. Auf diese erschöpfend eingehen, wäre zu weitläufig, weshalb wir hier nur eine kurze Uebersicht geben und später bei Discussion der eigenen Versuche die einzelnen Verfasser anführen werden.

Die Beobachtungen der Veränderungen im Rückenmark nach Exarticulationen und Amputationen sind bei weitem nicht klar und über-

einstimmend. Von den alten Fällen abgesehen, die mit mangelhaften Methoden untersucht worden sind, weist auch die jüngere Literatur bedeutende Schwierigkeiten bei der Deutung sogar solcher Fälle auf, in denen der Process unter ziemlich gleichartigen Verhältnissen verlaufen zu sein scheint.

In Bezug auf die histologische Qualität der secundären Veränderungen finden sich verschiedene Angaben vor. Während einige Verfasser einen rein atrophischen Process gefunden haben, haben andere parenchymatöse Degeneration mit consecutiver Gliavermehrung und noch andere Degeneration und Atrophie gleichzeitig innerhalb desselben Rückenmarks beobachtet. Die Meisten heben den atrophischen Process hervor, und von diesen haben nur Wenige dabei Schwund der Elemente wahrgenommen; im Allgemeinen war Reduction ausschliesslich in Bezug auf die Grösse zu finden.

Man ist zu keiner einheitlichen Auffassung darüber gekommen, weshalb der eine Verfasser einfache Atrophie, der andere parenchymatöse Degeneration gefunden hat. So viel ist jedoch klar, dass das Alter, der Zeitabschnitt zwischen der Läsion und dem Exitus, der Abstand von der lädirten Stelle zum Rückenmark und endlich Infection eine wesentliche Rolle dabei spielen. Auch ist die Frage vom Verhältnisse der Atrophie zur Degeneration unklar. Zu bemerken ist, dass in einem grossen Teile der publicirten Fälle nichts von der Todesursache erwähnt wird, in anderen Fällen wieder wird das Bild durch allgemeine Paralyse, Tuberkulose, Cancer etc. getrübt.

Die Localisation der entstandenen Alterationen variirt gleichfalls in hohem Grade. Während einige Autoren nur die weisse Substanz angegriffen gefunden, haben Andere Veränderungen hauptsächlich in der grauen Substanz wahrgenommen. Am häufigsten sind beide alterirt gewesen. In der weissen Substanz haben die Alterationen bald die Hinterstränge, bald die Vorderseitenstränge, bald wieder beide betroffen. Bisweilen ist die ganze graue Substanz auf der lädirten Seite, bisweilen nur das Vorder- oder Hinterhorn als atrophirt angegeben. Die meisten Verfasser constatiren Reduction der grossen Zellen im Vorderhorne, wobei verschiedene Autoren verschiedene Gruppen alterirt gefunden haben. Auch hinsichtlich der Zellen in der CLARKE'schen Säule hat man Reduction wahrgenommen. Die zu den Vorderwurzeln gehörenden intramedullären Bündel sind im Allgemeinen wenig, die intramedullären Fortsätze der Hinterwurzeln etwas mehr afficirt gewesen. Es liegen Angaben über die Verminderung der Reflexkollateralen und in ein paar Fällen über diejenige der LISSAUER'schen Randzone vor. Auch sind die von den Hinterwurzeln durch die Spitze des Horns verlaufenden Kollateralen verändert gefunden worden. Es mag noch eine Beobachtung hervorgehoben werden, nämlich die der Degeneration in dem gekreuzten Hinterstrange; ein anderer Fall, in dem bei Amputation des Oberschenkels Ab-

nahme der hinteren, lateralen Gruppe, nicht nur in der Lumbalanschwellung, sondern auch im Cervicaltheile zu sehen war, und schliesslich ein dritter, gleichfalls einziger Fall, wo bei Amputation des Oberarms die Zahl der CLARKE'schen Zellen im Dorsaltheile vermindert war.

Was sodann experimentelle Läsionen einzelner Nerven betrifft, so sind solche Versuche im Allgemeinen hinsichtlich der Veränderungen in den Spinalganglien gemacht worden, wobei das Rückenmark nur beiläufig oder nur in Bezug auf die Frage von der Degeneration oder Atrophie untersucht wurde, und zu bemerken ist, dass sämmtliche Forscher mehr oder weniger ausgeprägte Degeneration gefunden haben. Weder hier noch bei den Amputationen hat man die verschiedenen Fasersysteme der grauen Substanz näher in Betracht genommen. Es finden sich nur Angaben über die Degeneration der vorderen und hinteren intramedullären Wurzelfasern und der Reflexkollateralen, sowie über Veränderungen in der Commissura posterior, vor. Hierzu kommen noch Studien über die Art der Chromatolyse in den Vorderwurzelzellen, und dadurch sind wir auf das Gebiet der motorischen Kerne gekommen.

Die motorischen Kerne im Rückenmark sind — im Gegensatz zu den Kernen der Medulla oblongata — wenig beachtet worden. Zu erwähnen sind nur MARINESCO's Untersuchungen der Kerne der N. N. musculo-cutaneus, ulnaris, medianus und radialis bei Hund und Katze.

MARINESCO ist zu folgendem Resultate gekommen: Der Kern des Nervus musculo-cutaneus erstreckt sich vom fünften zum siebenten Cervicalsegmente, liegt theilweise am lateralen Rande des Horns; im SC VI aber, wo er am grössten ist, erstreckt er sich bis in die Mittelgruppe. Nervus ulnaris und Nervus medianus haben einen gemeinsamen Kern, der, längs dem lateralen Rande des Horns gelegen, sich im achten Cervical- und im oberen Theile des ersten Dorsalsegments befindet. Der Theil, welcher dem Nervus medianus entspricht, ist grösser und erstreckt sich höher aufwärts als der dem Nervus ulnaris entsprechende Theil. Der Radialiskern wieder liegt in der dorso-lateralen Gruppe des siebenten Cervicalsegments, nimmt aber eine transverselle Richtung an, indem er sich dem achten nähert.

In der That ist die Localisation etwas diffus und ausser dem Hauptkern existiren accessorische Kerne. Deshalb findet MARINESCO nach Resection des Nervus medianus alterirte Zellen im Radialiskern und umgekehrt.

Die klinischen Beobachtungen (SANO, DE BUCK et VAN GEHUCHTEN, COLLINS u. A.) werden wir in dieser Arbeit wenig berühren. Ein Vergleich zwischen Menschen und Thieren ist auch auf Grund der verschiedenen Anzahl Segmente in verschiedener Hinsicht schwierig zu machen.

Untersuchungsmethoden.

Um die Veränderungen in dem Fasersystem der grauen Substanz, welche bis hierher relativ wenig beobachtet worden sind, eingehender studiren zu können, ordneten wir die Versuche dermaassen an, dass möglichst grosse Alterationen entstanden. Dies erreichten wir dadurch, dass junge Thiere operirt wurden, wodurch Entwicklungshemmungen in GUDDEN's Sinn sich geltend machten, und ferner dadurch, dass die Thiere eine längere Zeit nach der Operation lebten. So z. B. wurde im Versuch II ein 1 Woche altes Thier operirt und erst nach 4 Jahren $4^1/_2$ Monaten getödtet. Bei solcher Anordnung des Versuchs treten natürlich die secundären Veränderungen scharf hervor.

Wir haben gleichzeitig die ebenerwähnten Versuche benutzt, um die Lage der motorischen Kerne der resecirten Nerven zu bestimmen. Inzwischen bemerkt man bald, dass an dieser Methode für die Localisation der motorischen Kerne besonders ein Fehler haftet, nämlich dass die Veränderungen nicht genügend gross und besonders nicht genügend scharf abgegrenzt sind, um deutlich zum Vorschein zu kommen. Vor Allem ist eine Localisation im Querschnitte schwierig.

Zur Vervollständigung der Untersuchung haben wir uns der NISSL-schen Methode bedient, die sichereres Bestimmen der Lage gestattet; da aber diese Methode mit grosser Vorsicht gehandhabt werden muss, haben wir immer eine grosse Menge Präparate durchgesucht und nur — wir heben es hervor — bei ausgeprägter Chromatolyse die Zelle als alterirt betrachtet.

Die Frage von der Art des Eingriffs, speciell in Bezug auf die NISSL-sche Methode, steht bis auf Weiteres offen und wird von den Autoren discutirt. Während Einige mit Bestimmtheit auf Ausreissen des Nerven halten, begnügen sich Andere mit einfacher Section oder Resection, noch Andere aber legen Ligaturen an, um dauernden Reiz zu Stande zu bringen.

Ausreissen haben wir in unseren Versuchen nicht benutzen wollen, weil es einen Zug auf den Plexus, von dem der Nerv ausgeht, und also möglicher Weise auf Wurzeln, die nicht an der Bildung des respectiven Nerven theilnehmen, hätte ausüben können. REDLICH fand schon bei Anlegen einer Ligatur um das Spinalganglion herum öfters bis in die Insertion der hinteren Wurzeln eine starke Hyperplasie des Bindegewebes, meist auch Reste von Blutungen, und er setzt als möglich voraus, dass diese Alterationen auf solche Weise hätten entstehen können, dass bei der Aufsuchung der einzelnen Nerven des Plexus ein Zug am Spinalganglion und den hinteren Wurzeln ausgeübt wurde. Ferner fand MARINESCO beim Ausreissen peripherer Nerven locale Entzündungen der Pia. Da wir natürlich solche Störungen sorgfältig vermeiden mussten, waren wir auf Resection hingewiesen, und es ist immer ein so grosses Stück des Nerven resecirt worden, dass Restitution unmöglich gemacht wurde.

Die motorischen Kerne sind ausschliesslich an Hunden bestimmt worden.

Um die Qualität des eintretenden histologischen Processes im Rückenmark zu ergründen, haben wir ausserdem eine Anzahl Versuche an Kaninchen angestellt. Die Thiere wurden mit Chloroform getödtet, das Rückenmark unmittelbar herausgenommen und in MÜLLER's Flüssigkeit, Formol, Alkohol oder CARNOY-VAN GEHUCHTEN's Flüssigkeit erhärtet. Diese beiden letzterwähnten Fixationsflüssigkeiten, welche bei Untersuchungen nach NISSL benutzt wurden, scheinen uns gleich gut. Einbetten theils in Paraffin, theils in Celloidin, oder für bröckeligeres Material in Celloidin-Paraffin.

Wir haben folgende Färbungsmethoden benutzt: WEIGERT's Hämatoxylin-Markscheidenfärbung, PAAL's Modification derselben, SCHMAUS' Pikrinsäure-Anilinblau, VAN GIESON, theils mit Hämatoxylin, theils mit Hämatein, BERGONZINI, WEIGERT's Säurefuchsin, um nach HOMÉN die ersten degenerativen Veränderungen beobachten zu können, MARCHI, Anilinblau und Methylenblau, bisweilen mit Eosin oder Erythrosin als Contrastfarbe.

Gruppirung der Vorderwurzelzellen beim Hunde.

Die Angaben betreffs der Zellgruppirung im Vorderhorne beim Hunde sind nicht zahlreich und auf Grund der verschiedenen Terminologie oft unklar. Die Beschreibungen STIEDA's und HATSCHEK's sind unvollständig, diejenigen von ZIEHEN und speciell von HOMÉN etwas erschöpfender. Da wir aber bei unseren Untersuchungen gezwungen sind, diese Gruppen eingehender zu betrachten, wollen wir den allgemeinen Typus beschreiben, wie wir ihn aus einem ziemlich grossen Material festgestellt haben, und hier zugleich das sehr häufige Vorkommen individueller Variationen hervorheben. Zuerst aber einige Worte von der Terminologie dieser Zellgruppen.

Diese Terminologie ist in der That so unbestimmt, dass es oft schwer zu verstehen ist, welche Gruppen die verschiedenen Verfasser mit ihren Benennungen meinen. Wir haben uns am nächsten an ZIEHEN angeschlossen und unterscheiden folgende Gruppen: die ventromediale Gruppe, die ventro-laterale Gruppe, die ventrale Gruppe, worunter wir eine Verschmelzung der beiden vorhergehenden Gruppen verstehen, die dorso-laterale Gruppe, die eingeschobene Gruppe, wie wir eine zwischen der ventro-medialen und ventro-lateralen Gruppe befindliche nennen, die Mittelgruppe, welche die inmitten des Vorderhorns gelegenen Vorderwurzelzellen umfasst.

Von SC I bis SC IV können wir überhaupt nur eine bestimmte Gruppe unterscheiden, die ventral gelegen ist. Nur hier und dort ist die

ventrale Gruppe in eine ventro-laterale und eine ventro-mediale getheilt. Die Vorderwurzelzellen sind im Uebrigen diffus zerstreut. Diese Theilung in eine ventro-laterale und eine ventro-mediale Gruppe wird vom SC V an constant, in dessen unterem Theile wir auch die eingeschobene und die dorso-laterale als bestimmte Gruppen auftreten sehen. Die Vorderwurzelzellen sind in diesem Segmente zahlreicher als in dem vorhergehenden. Aber erst innerhalb des motorischen Ursprungs des sechsten Cervicalnerven nehmen diese Zellen in hohem Grade an Zahl und Grösse zu.

Im oberen Theile des erwähnten Segments unterscheiden wir eine ventro-mediale, eine ventro-laterale und zwischen diesen eine eingeschobene Ganglienzellgruppe, von denen die ventro-mediale die kleinste, die übrigen ungefähr gleich gross sind. Bedeutend grösser dagegen ist eine ebenso wohl begrenzte dorso-laterale Gruppe. Mehrere Zellen deuten das Dasein einer inmitten des Horns befindlichen Mittelgruppe an. Im unteren Theile desselben Segments ist das Verhältniss etwas anders. Mit Ausnahme der ventro-medialen und der eingeschobenen Gruppe, beginnen die übrigen sich noch weiter zu vergrössern und die dorso-laterale und die Mittelgruppe sind schwer von einander zu unterscheiden. In SC VII wachsen die letzten Gruppen fortwährend; die dorso-laterale zerfällt hier in zwei oder drei Unterabtheilungen, von denen zwei öfters lateral längs dem Rande des Vorderhorns, die dritte medial gelegen sind, diese mehr oder weniger deutlich von der Mittelgruppe getrennt. Diese Trennung, die auch im folgenden Segmente vorkommt, ist hinsichtlich der Ursprungskerne des Ulnaris, Medianus und Radialis sehr interessant. In SC VIII sind die Gruppen mehr von einander getrennt. Die ventromediale ist immer noch klein, die eingeschobene und die ventro-laterale Gruppe haben sich ansehnlich vermehrt, wogegen die Mittelgruppe bedeutend reducirt ist; im untersten Theile des Segments deuten nur einige wenige Ganglienzellen ihren Platz an. Die dorso-laterale Gruppe ist unverändert.

In SD I finden wir ein anderes Bild. Die Gruppen sind sowohl an Zahl als an Grösse reducirt. Im oberen Theile ist eine kleine ventromediale, eine grössere ventro-laterale und eine ansehnlichere dorso-laterale Gruppe zu sehen. Caudalwärts im Segmente nehmen die beiden letzten Gruppen ab, dies bis zu dem Grade, dass nur eine geringe Anzahl Zellen im Querschnitte mehr zu finden ist. Die anderen Gruppen sind verschwunden.

Auffallend ist der Unterschied zwischen SD I und SD II. Die Zellen haben in diesem Segmente plötzlich an Zahl und Grösse bedeutend abgenommen und verbleiben so den ganzen Dorsaltheil hindurch. Was die Gruppirung betrifft, haben wir nur eine nicht genau begrenzte ventrale Gruppe, die nur selten in eine ventro-mediale und eine ventro-laterale getheilt ist. Die Vorderwurzelzellen sind übrigens im Vorderhorne diffus

zerstreut. In dieser Hinsicht gleicht der Dorsaltheil den vier obersten Cervicalsegmenten und, wie wir sehen werden, auch den Sacralsegmenten.

Gehen wir caudalwärts zum Lumbaltheile, so finden wir im SL I bis SL III ungefähr dasselbe Bild, nur dass die ventrale Gruppe hier in eine ventro-mediale und eine ventro-laterale Gruppe getheilt ist, und dass die Zellen anfangen, sich zu einer dorso-lateralen Gruppe zusammenzuschliessen. In SL IV, wo die dorso-laterale Gruppe gewachsen ist, sodass sie ebenso gross wie die auch vergrösserte ventro-laterale ist, unterscheiden wir dazu noch eine, obgleich nicht besonders grosse, Mittelgruppe. In SL V sind sämmtliche Gruppen wieder grösser, die ventromediale ausgenommen, die beinahe dieselbe Grösse den ganzen Lumbaltheil hindurch beibehält. Hier ist auch eine eingeschobene Gruppe zu sehen. In SL VI haben die Gruppen den Höhepunkt ihrer Entwicklung erreicht. Sowohl die dorso-laterale als die Mittelgruppe, von denen die letztere sich oft wie ein quer über das Horn liegendes Band ausbreitet, sind in zwei oder drei Unterabtheilungen getheilt. Die Unterabtheilungen der dorsolateralen Gruppe sind am öftesten so gelegen, dass zwei sich lateral längs dem Rande des Horns, die dritte etwas medial befinden, und diese confluirt mehr oder weniger mit der wohl entwickelten Mittelgruppe (siehe SC VII). Im folgenden Segmente, SL VII, ist das Bild fast gleich, die Gruppen sind nur etwas kleiner und die Theilung der dorsolateralen Gruppe weniger deutlich. In SS I aber sind die Verhältnisse plötzlich in hohem Grade verändert. Hier, sowie in den caudalwärts liegenden Segmenten, zeigen die Vorderwurzelzellen nur eine Gruppe, nämlich eine ventrale, die nur selten in eine mediale und eine laterale getheilt ist. Es mag noch erwähnt werden, dass ein kleiner Rest der dorso-lateralen Gruppe im oberen Theile des SS I geblieben ist.

Unsere Versuche.

Wir gehen hiermit zu unseren Versuchen über und theilen erst diejenigen mit längerer Degenerationszeit mit; später werden die Versuche nach der Methode Nissl's erörtert.

Versuch I.

Hund, 1 Woche alt, als am 30. V. 1895 der Nervus ulnaris am rechten Oberarm resecirt wurde. Das Thier am 11. V. 1897 getödtet. Zwischenzeit 1 Jahr $11^{1}/_{2}$ Monate. Rückenmark in Müller's Flüssigkeit gehärtet.

Mikroskopische Untersuchung.

Wir beginnen mit der Beschreibung des Rückenmarks in SD I, welches dem untersten Theile des Brachialplexus entspricht, gehen nachher cerebralwärts und wenden uns später zu den caudalwärts liegenden Segmenten.

SD I. Die ganze graue Substanz rechts überhaupt kleiner, Vorderhorn schmäler, Zwischentheil nicht ausbuchtend und die Ränder des Vorderhorns, des Zwischentheils und des lateralen Randes des Hinterhorns mit spärlicheren Zacken versehen, vor Allem aber ist ein Unterschied in Bezug auf die Seitenhörner zu sehen, auf die wir bald zurückkommen werden.

Die intramedullären Bündel der Vorderwurzeln sind rechts etwas geringer sowohl an Zahl als Grösse, ebenso auch die von den medialen Theilen des Vorderhorns gegen die Commissura anterior convergirenden Fasern.

Das Zählen der Vorderwurzelzellen an 20 WEIGERT-Präparaten gab folgendes Resultat: rechts 148, links 170.

Wir gehen zu dem sensiblen System über und beginnen mit den intramedullären Fortsätzen der Hinterwurzeln.

Rechts sind die einstrahlenden Hinterwurzelbündel an Zahl und Grösse bedeutend verringert. Die LISSAUER'sche Randzone ist frontalwärts etwas schmäler und nimmt an VAN GIESON-Präparaten eine dunklere Farbe an, was offenbar davon abhängt, dass die Gliaelemente auf dieser Seite infolge des Ausfalls oder der Atrophie der Nervenelemente deutlicher hervortreten und mehr zusammengedrängt sind. An fünf Schnitten gab das Zählen der Kerne in dieser Zone folgendes, ungefähres Resultat: rechts 865, links 885.

Keine Spur eines degenerativen Processes an WEIGERT-Präparaten zu sehen.

Die Bündel, welche die Spitze des Horns radiär durchlaufen — LENHOSSÉK's mittlere Abtheilung der Wurzelfasern —, sind rechts geringer an Anzahl.

Untersuchen wir die durch Stratum zonale, die Substantia Rolandi und das Caput longitudinal gehenden, quer abgeschnittenen, feinen Fasern, so sehen wir, dass sie rechts geringer an der Zahl sind, und es sind die innerhalb des Genu corn. post. im medialen Theile vom Caput gelegenen am stärksten reducirt. Die gröberen longitudinalen Bündel sind dagegen unverändert.

Auch die längs dem medialen Rande der Hörner zu der hinteren Commissur gehenden Fasern, die wir im Querschnitte eine längere Strecke verfolgen können, sind rechts im obersten Theile des Segments geringer an Zahl; im unteren Theile, wie auch in der Commissur selbst, ist kein Unterschied zu finden. Die Reduction der longitudinalen Fasern und der Reflexcollateralen tritt auch im oberen Theile des Segments mehr als im unteren hervor.

Wenden wir uns jetzt zum Seitenhorne, so sehen wir gleich, dass dieses an WEIGERT-Präparaten rechts weit hellere Farbe als links zeigt. Die hellere Farbe beruht offenbar darauf, dass eine grosse Anzahl der durch das Horn radiär ziehenden Fasern verschwunden ist. Ebenso tritt der Unterschied hinsichtlich der Form der Hörner hervor. Während das linke Seitenhorn mehr oder weniger abgerundet ist, zeigt sich das rechte in eine Spitze ausgezogen. Beim Deuten dieses Verhältnisses müssen wir uns erinnern, dass der Zwischentheil auf der geschnittenen Seite nicht, wie auf der gesunden, ausgebuchtet ist.

Das Zählen der Zellen im Seitenhorne gab an 20 WEIGERT-Präparaten folgendes Resultat: rechts 158, links 160. Zu bemerken ist, dass die Zellen auf der geschnittenen Seite leichter zu sehen sind, weil das Horn hier eine geringere Anzahl dunkel gefärbter Nervenfasern enthält.

Hinterstrang rechts circa 4/5 von demselben links. Die grösste Reduction scheint den Strang in der Höhe des Genu oder etwas ventral davon

getroffen zu haben, wo das Sept. med. post. eine kleine Einbuchtung gegen die geschnittene Seite macht. Wie wir fernerhin sehen werden, verdient dieser Umstand näher beachtet zu werden. Keine hellere Farbe ist an WEIGERT-Präparaten zu sehen. Die weisse Substanz bietet im Uebrigen nichts Bemerkenwerthes dar.

In SC VIII zeigen die WEIGERT-Präparate folgende Alterationen. Rechts die ganze graue Substanz kleiner, Vorderhorn schmäler, Zwischentheil weniger lateral ausbuchtend; der Unterschied zwischen der rechten und linken Seite grösser als im vorhergehenden Segmente, Hinterhorn schmächtiger und spitzer, Genu corn. post. stumpfer, nicht so hervorstehend (Taf. XII Fig. 1). Ueberhaupt ist zu bemerken, dass die Ränder des Vorderhorns und des Zwischentheils, sowie der laterale Rand des Hinterhorns mit weniger Zacken als links versehen sind. Seitenstrangwinkel stumpfer (Fig. 1).

Bei der Untersuchung der Vorderwurzelzellen finden wir diese rechts mehr abgegrundet, geringer an der Zahl, oft etwas kleiner und mit weniger Ausläufern versehen. An einer Anzahl WEIGERT-Präparate wurden die Ausläufer an 70 Zellen der dorsolateralen Gruppen beider Hörner gezählt. Es ist klar, dass die Zellen nicht ausgewählt, sondern die ganzen Gruppen mitgezählt wurden, nur solche Zellen ausgenommen, an denen die Zahl der Ausläufer aus irgend einem Grunde nicht sicher bestimmt werden konnten.

	Rechts	Links
Zellen mit weniger als drei Ausläufern	42	19
„ „ mehr „ „ „	28	51
	70	70

An 20 WEIGERT-Präparaten gab das Zählen der Vorderwurzelzellen folgendes Resultat: [1])

Rechts			Links		
DL.	VM.	DÜ.	DL.	VM.	DÜ.
185	88	100	224	95	122

Die intramedullären Bündel der Vorderwurzeln sind rechts an Zahl bedeutend reducirt.

Schon bei der Untersuchung mit schwacher Vergrösserung sehen wir, dass die graue Substanz rechts überhaupt an WEIGERT-Präparaten etwas helleres Aussehen als links zeigt, was von der geringeren Zahl der dunkelgefärbten Nervenbündel und Fasern abhängt.

In den Vorderhörnern und besonders im Zwischentheil ist es schwierig, zu bestimmen, welche Systeme atrophirt sind. Doch sehen wir, dass die von den medialen Theilen des Horns gegen die vordere Commissur convergirenden Fasern und die Fasern, welche die dorsolaterale Gruppe radiär durchbrechen, auf der alterirten Seite geringer an Zahl sind.

Etwas deutlicher scheinen uns die Verhältnisse in den Hinterhörnern zu sein. Die LISSAUER'sche Randzone, welche hier nicht bis zur Peripherie reicht, ist rechts bedeutend verändert. Während sich die Zone gleichweit auf beiden Seiten in sagittaler Richtung gegen die Peripherie erstreckt, macht die Breite in der Frontalrichtung auf der rechten Seite nur die Hälfte der linken aus. Die Zone ist gegen die Seiten- und Hinterstränge immer wohl begrenzt, oft sogar schärfer als auf der intacten Seite.

---

[1]) DL. bedeutet die dorso-laterale Gruppe, VM. die ventro-mediale, DÜ. die übrigen Vorderwurzelzellen.

Keine hellere Farbe ist an WEIGERT-Präparaten zu sehen. Die mittlere Abtheilung der Wurzelfasern und die Reflexcollateralen sind an Zahl ebenfalls verringert.

Wenn wir das Stratum zonale sowie die Substantia Rolando und das Caput auf derselben Seite genauer untersuchen, finden wir die quergeschnittenen, longitudinalen, feinen Fasern, welche diese Partieen durchlaufen, bedeutend reducirt. Diese Reduction trifft am stärksten das Stratum zonale, und zwar am meisten ausgeprägt dessen laterale Theile.

Während ein Theil dieser longitudinalen, feinen Fasern wegfällt, ist eine Abnahme der groben, besonders durch das Caput ziehenden, longitudinalen Bündel nicht erkennbar.

Verfolgen wir die, in der grauen Substanz parallel mit dem medialen Rande des Hinterhorns verlaufenden feinen, ziemlich spärlich auftretenden Fasern, welche in den dorsalen Theil der hinteren Commissur einziehen, so ist eine deutliche Reduction rechts zu sehen. Die hier verlaufenden Commissurfasern sind grösstentheils im Querschnitte getroffen, nur wenige können wir eine längere Strecke verfolgen. Durch genaue Untersuchung einer genügenden Anzahl Präparate kann man eine Reduction dieser Fasern wahrnehmen. In Bezug auf die Quergeschnittenen dagegen kann keine bestimmte Behauptung gemacht werden. In der Commissur selbst ist keine Alteration nachzuweisen.

Am meisten in die Augen fallend sind jedoch die Veränderungen in den Hintersträngen. Der rechte Strang macht nur $^3/_4$ des linken aus. Die Verminderung ist in dem an das Horn grenzenden Theile am stärksten entwickelt und in dem medial von Genu corn. post. gelegenen Theile meist prägnant. Keine hellere Farbe ist an WEIGERT-Präparaten, auch kein Farbenunterschied an Schnitten, die mit Anilinblau gefärbt sind, zu sehen.

VAN GIESON-Präparate liefern uns Auskunft über die Art der vorhandenen Alterationen. Wenn wir mit geringer Vergrösserung ein solches Präparat untersuchen, sehen wir links die Spitze des dunkelgefärbten Hinterhorns sich scharf gegen die lateral und dorsal gelegene und hellere LISSAUER-sche Randzone abzeichnen. Rechts dagegen scheint das Hinterhorn ziemlich gleichmässig in die fast gleich stark gefärbte LISSAUER'sche Zone überzugehen. Schärfere Vergrösserung zeigt, dass die Kerne hier dichter als links stehen. Wir haben die Kerne in dieser Zone an fünf Schnitten gezählt und als Resultat rechts 808, links 815 erhalten. Man sieht ohne Weiteres ein, dass die dunklere Farbe darauf beruht, dass dieselbe Anzahl Gliaelemente rechts auf einer kleineren Fläche als links zusammengedrängt ist (s. oben).

Gehen wir ein Segment höher, so finden wir in SC VII folgende, an WEIGERT-Präparaten beobachtete Alterationen.

Die graue Substanz ist rechts überhaupt kleiner als links. Hinsichtlich der Ränder verhält es sich wie in SC VIII. Während links der Rand der grauen Substanz, welcher den Seitenstrangwinkel begrenzt, zackig und uneben und von zahlreichen Nervenbündeln durchbrochen ist, bietet dasselbe Gebilde rechts folgendes Aussehen dar: Seitenstrangwinkel bedeutend weniger tief, der Rand der grauen Substanz mit weniger Zacken versehen, die denselben radiär durchziehenden Nervenbündel an Zahl und Grösse geringer.

Das Hinterhorn hat hier grössere Veränderungen als im vorhergehenden Segmente erlitten. Während es in diesem Segmente normal stumpf endet und in seinem peripheren Theile dicker als in der Cervix ist, verschmälert

es sich hier rechts gleichmässig von der Basis nach der Peripherie und endigt in eine Spitze. Das Genu ist an einigen Schnitten fast verschwunden.

Mustern wir die Präparate eingehender, so sehen wir, dass das Vorderhorn und der Zwischentheil rechts merkbar heller und die durch die dorsolaterale Gruppe radiär ziehenden Fasern und Bündel auf derselben Seite reducirt sind.

Die Zahl der Zellen an 20 WEIGERT-Präparaten ergiebt sich aus folgender Tabelle:

Rechts			Links		
DL.	VM.	DÜ.	DL.	VM.	DÜ.
224	89	233	279	90	254

Die intramedullären Bündel der Vorderwurzeln rechts dünner.

Wenden wir uns zu den sensiblen Elementen, so finden wir die LISSAUER'sche Randzone rechts schmäler und den Unterschied hier grösser als im vorhergehenden Segmente. Auch die Reflexcollateralen und mittleren Wurzelfasern sind an Zahl vermindert. Auffallend ist, dass die letzterwähnten auf der rechten Seite parallel verlaufen, was wahrscheinlich daraus folgt, dass sie zufolge der Schrumpfung des Horns auf einer kleineren Fläche zusammengedrängt sind, wogegen sie links unregelmässiger verlaufen (Taf. XII Fig. 3).

Schwieriger ist es, im Querschnitte sich von diesem Segmente ein sicheres Urtheil über die longitudinalen Fasern des Hinterhorns zu bilden und zwar deshalb, weil die im Segmente überhaupt so zahlreich vorkommenden Reflexcollateralen und die mittlere Abtheilung der Wurzelfasern in hohem Grade das Bild verdunkeln. Untersuchen wir das Stratum zonale, die Substantia Rolando und das Caput, so scheinen die quergeschnittenen Fasern in beiden Hörnern ungefähr gleich dicht zu stehen. Wenn wir aber jetzt bedenken, dass das Horn rechts atrophirt ist, so geht daraus deutlich hervor, dass, wenn die absolute Zahl der Fasern in beiden Hörnern gleich wäre, sie auf der bedeutend kleineren Fläche rechts dichter als auf der grösseren linken Seite stünden, was aber keineswegs der Fall ist. Daraus folgert, dass die Fasern rechts reducirt sein müssen. Die groben, das Caput durchziehenden, longitudinalen Bündel sind intact.

Die Fasern, welche längs dem medialen Rande des Hinterhorns in den dorsalen Theil der hinteren Commissur einziehen, sind wie in SC VIII rechts verringert.

Der rechte Hinterstrang ist schmäler als der linke; auch hier ist die Reduction bedeutender als im vorhergehenden Segmente und scheint die ventrale Hälfte des Strangs mehr als die dorsale zu betreffen. Weder hier noch in der LISSAUER'schen Randzone ist irgend welcher degenerative Process nachzuweisen. In der weissen Substanz im Uebrigen nichts Bemerkenswerthes.

Die VAN GIESON-Präparate zeigen uns ungefähr gleiche Verhältnisse wie in SC VIII. Das Zählen der Kerne in der LISSAUER'schen Randzone gab an 20 Präparaten folgendes, ungefähres Resultat: rechts 668, links 675. Also auch hier keine Vermehrung der Gliakerne.

In SC VI weisen die WEIGERT-Präparate folgende Alterationen auf. Die graue Substanz scheint rechts nicht atrophirt zu sein, das Hinterhorn ausgenommen, welches vom Caput bis zur Spitze des Horns hinsichtlich der Dicke gleichmässig abnimmt, während das linke sich von der Cervix an peripher erweitert und stumpf endet. Das Genu rechts weniger hervorstehend. Vorderhorn und Zwischentheil rechts nicht merkbar heller. Keine Ver-

minderung irgend eines Fasersystems kann mit Sicherheit constatirt werden. Die intramedullären Fortsätze der motorischen Wurzeln rechts unverändert.

Die Zahl der Vorderwurzelzellen auf beiden Seiten ungefähr gleich.

Die in die Hinterhörner eintretenden Reflexcollateralen erscheinen nicht vermindert, die Bündel in der mittleren Abtheilung der Wurzelfasern auch nicht reducirt, haben aber einen auffallend geraden Verlauf; doch ist dies nicht so ausgeprägt wie im vorhergehenden Segmente.

Das rechte Hinterhorn etwas heller gefärbt als das linke. Da die Zahl der im Innern des Horns verlaufenden Nervenbündel hier überhaupt geringer als in SC VII ist, so kann diese hellere Farbe hier leichter als im letzterwähnten Segmente gedeutet werden. Wir sehen bald, dass die longitudinalen Fasern reducirt sind; die Reduction ist grösser als in SC VII und trifft — wie wir in SC VIII gesehen — das Stratum zonale und zwar dessen lateralen Theil am stärksten.

Es ist eine, obgleich nur unbedeutende Verminderung der längs dem medialen Rande des Horns zur hinteren Commissur verlaufenden Fasern vorhanden.

Die Lissauer'sche Randzone ist rechts kleiner, und vielleicht in deren gegen die Spitze des Hinterhorns gelegenem Theile am kleinsten.

Im rechten Hinterstrang verhält es sich wie im vorhergehenden Segmente. Im übrigen keine erkennbare Alteration der weissen Substanz.

SC V. Das rechte Hinterhorn etwas schmächtiger, das Genu weniger hervorstehend. Die Zahl der longitudinalen Fasern geringer, besonders im lateralen Theile des Stratum zonale und in der Gegend des Genu, übrigens aber im ganzen peripheren Theile desselben Hinterhorns.

Die Lissauer'sche Randzone weist weiter keinen Unterschied auf. Rechter Hinterstrang wie im vorhergehenden Segmente.

In SC IV können wir noch eine deutliche, wenn auch wenig prägnante Reduction der longitudinalen Fasern im Stratum zonale beobachten, höher oben aber zeigt sich diese Alteration nicht mehr. In SC IV — SC I verbleibt nur eine Verschmälerung des rechten Hinterstrangs; der Unterschied zwischen dem rechten und linken nimmt jedoch ab, je höher aufwärts wir gehen.

Wir wenden uns jetzt zu den unterhalb des Plexus befindlichen Segmenten.

SD II. Mit Ausnahme der Hinter- und Seitenhörner zeigt die graue Substanz keinen Unterschied zwischen rechts und links. Rechtes Hinterhorn etwas schmächtiger und spitzer. Zählen wir die Vorderwurzelzellen an 20 Weigert-Präparaten, so erhalten wir auf beiden Seiten ungefähr dieselbe Zahl.

Die Lissauer'sche Randzone auf beiden Seiten gleich. Dagegen können wir Reduction der mittleren Abtheilung der Wurzelfasern und ebenso der Reflexcollateralen und der durch das Stratum zonale gehenden, longitudinalen, quergeschnittenen Fasern constatiren.

Wie in SD I ist auch hier das Seitenhorn auf der geschnittenen Seite alterirt. An Weigert-Präparaten zeigt es auf derselben Seite bedeutend hellere Farbe, was davon abhängt, dass die Zahl der das Horn durchlaufenden Fasern vermindert ist und zwar dies in höherem Grade als in dem nächsthöhergelegenen Segmente. Diese hellere Farbe umfasst nicht nur das Seitenhorn, sondern wir können dieselbe wie eine breite Strasse ungefähr von der Mitte der Basis des Horns — welches beim Hunde viel mehr dorsalwärts als

beim Menschen liegt — ventro-medial gegen den Zwischentheil verfolgen, wo sie sich in der Richtung auf den Centralkanal zu allmählich verliert. In Bezug auf die Grösse und Form des Horns ist kein Unterschied zu sehen.

Das Zählen der Seitenhornzellen an 20 WEIGERT-Präparaten ergab keine Differenz: rechts 212, links 214.

Die weisse Substanz an beiden Seiten gleich. Keine merkbare Verschmälerung des rechten Hinterstrangs. Die folgenden, tiefergelegenen Segmente bieten nichts Bemerkenswerthes dar.

Uebersicht des Falls.

Auf der geschnittenen Seite ist das Vorderhorn in SD I — SC VII atrophirt, am meisten in SC VIII. Die intramedullären Bündel der Vorderwurzeln in SD I — SC VII reducirt. Das Zählen der Vorderwurzelzellen ergab Reduction in SD I — SC VII. In SD I wurden sämmtliche Zellen zusammen gezählt. In SC VIII — SC VII betrifft die Verminderung sowohl die dorso-laterale Gruppe als die übrigen, mit Ausnahme der ventromedialen, die immer intact ist. Die vom Vorderhorne gegen die vordere Commissur convergirenden Fasern sind in SD I — SC VIII geringer an Zahl. Die Bündel, welche die dorso-laterale Gruppe radiär durchziehen, sind in SC VIII — SC VII reducirt.

Zwischentheil in SD I — SC VII atrophirt. Die an WEIGERT-Präparaten beobachtete hellere Farbe, welche einen Faserschwund andeutet, ist im untersten Cervicaltheile bemerkbar.

Im SC VIII — SC V, sowie in SD II, finden wir das Hinterhorn schmächtiger und spitzer. In SD I ist keine solche Verschmälerung zu finden, was wir vielleicht den individuellen Variationen zuschreiben müssen. Die grösste Reduction ist in SC VII — SC VI. Die LISSAUER'sche Randzone ist in SD I — SC VI, und in SC VII am meisten atrophirt. Die mittlere Abtheilung der Wurzelfasern und die Reflexcollateralen sind in SD II — SC VII geringer an Zahl. Was die feinen, longitudinalen Fasern im Hinterhorne betrifft, so sind dieselben im Stratum zonale in SD II — SC IV, in der Substantia Rolando und im Caput in SD I — SC V reducirt. Zu bemerken ist, dass die Reduction im Stratum zonale oft dessen lateralen Theil am stärksten trifft. Die gegen die Commissura post. vom Horne convergirenden Fasern sind in SD I — SC VI reducirt. Die groben longitudinalen Fasern sind dagegen unverändert.

Das rechte Seitenhorn finden wir in SD I schmäler und mehr ausgezogen als das linke. Die das Horn radiär durchlaufenden Fasern sind in SD II — SD I reducirt, und zwar mehr in jenem als in diesem. Dies giebt dem Horne an WEIGERT-Präparaten helleres Aussehen. Die helle Farbe umfasst aber nicht nur das Horn, sondern zieht (in SD II) wie eine breite Strasse von der Basis des Horns in den Zwischentheil ein, wo sie sich allmählich in der Richtung gegen den Centralkanal verliert. Die Seitenhornzellen rechts und links gleich.

Der rechte Hinterstrang schmäler als der linke in SD I — SC I. Die bedeutendste Verminderung ist in SC VII, wo der Unterschied etwas grösser als 2 : 3 ist. Die Atrophie zu localisiren, ist unsicher, doch scheint sie in der Gegend von dem Genu und ventral davon gelegen zu sein. Vorderseitenstrang intact. Keine degenerativen Veränderungen zu sehen.

Versuch II.

Hund, 1 Woche alt, als am 31. V. 1895 der Nervus ulnaris am rechten Oberarm resecirt wurde. Das Thier wurde im Jahre 1899 den 12. X. getödtet. Zwischenzeit 4 Jahre $4^1/_2$ Monate. Rückenmark in MÜLLER's Flüssigkeit gehärtet.

Mikroskopische Untersuchung.

Wie in vorhergehendem Versuche beginnen wir mit der Beschreibung des untersten der zum Brachialplexus gehörenden Segmente, gehen aufwärts und wenden uns dann zu den unterhalb des Plexus gelegenen Theilen.

SD I. Die ganze graue Substanz rechts im Allgemeinen kleiner; Vorderhorn schmäler, Zwischentheil weniger ausbuchtend, Hinterhorn ansehnlich schmächtiger. Zum Seitenhorn werden wir später kommen. Die Ränder der grauen Substanz rechts mit weniger Zacken und Vorsprüngen versehen. An WEIGERT-Präparaten ist die graue Substanz rechts heller, und es ist zu bemerken, dass diese hellere Farbe besonders im Zwischentheil auftritt.

Die intramedullären Bündel der Vorderwurzeln rechts an Zahl und Grösse verringert, desgleichen die Fasern und grossen Bündel, welche die lateralen Theile des Horns und des Zwischentheils radiär durchlaufen.

Das Zählen der Vorderwurzeln an 20 WEIGERT-Präparaten gab folgendes Resultat: rechts 169, links 202.

Was die Hinterhörner betrifft, so ist, wie oben erwähnt wurde, das rechte schmächtiger und spitzer, das Genu weniger ausbuchtend als links. In Bezug auf die Reduction der LISSAUER'schen Randzone kann nichts Bestimmtes behauptet werden. Dagegen sind sowohl die Reflexcollateralen als die mittlere Abtheilung der Wurzelfasern rechts geringer. Weiter sind die längs dem medialen Rande des Horns zur hinteren Commissur gehenden, feinen Fasern — von denen wir nur einen kleinen Theil eine längere Strecke im Querschnitt verfolgen können — rechts reducirt.

Betrachten wir das Seitenhorn, wo sich dieses im unteren Theile des Segments in eine selbständige Bildung ausgezogen hat, so erhalten wir folgendes Bild: das Horn ist auf der geschnittenen Seite spitzer und scheint in posterolateraler Richtung mehr ausgezogen. An WEIGERT-Präparaten ist es heller und wird von einer bedeutend geringeren Zahl radiär gehender Fasern durchzogen. Das Zählen der dort befindlichen Zellen gab an 20 WEIGERT-Präparaten folgendes Resultat: rechts 219, links 220. Also rechts und links eine gleichgrosse Anzahl von Zellen.

Der rechte Hinterstrang etwas schmäler als der linke.

Wir gehen jetzt einen Schritt höher, zum SC VIII. Die graue Substanz rechts überhaupt kleiner und an WEIGERT-Präparaten heller; Vorderhorn auf derselben Seite schmäler, Zwischentheil weniger ausbuchtend, die Ränder mit weniger Zacken versehen, Hinterhorn schmächtiger, behält seine Form im Uebrigen, Seitenstrangwinkel nicht so tief.

Die Zahl der intramedullären, vorderen Wurzelbündel rechts etwas geringer.

Zählen wir die Vorderwurzelzellen an 20 WEIGERT-Präparaten, kommen wir zu folgendem Ergebniss:

Rechts			Links		
DL.	VM.	DÜ.	DL.	VM.	DÜ.
240	106	294	321	100	305

Also rechts Verminderung der Zahl der Zellen in der dorso-lateralen Gruppe; die ventro-mediale dagegen ist intact geblieben. Ob auch die übrigen Zellen gelitten haben, ist zweifelhaft, weil der Unterschied zwischen der rechten und linken Seite so gering ist.

Betreffs der Reduction in der dorso-lateralen Gruppe weisen uns die WEIGERT-Präparate ein wichtiges Detail auf. Schon bei oberflächlicher Untersuchung einiger Schnitte sehen wir, dass besonders der laterale Theil der Gruppe gelitten hat; oft scheint ein grosses Gebiet in der Spitze der Ausbuchtung, worin sich die Zellen befinden, vollkommen zellenfrei. Was die Form und die übrigen Verhältnisse der Zellen betrifft, so weisen wir auf Versuch I, SC VIII hin.

In dem sensiblen System wieder sehen wir gleich eine bedeutende Reduction der einstrahlenden intramedullären Wurzelbündel, der LISSAUER-schen Randzone, der mittleren Abtheilung der Wurzelfasern und der Reflexcollateralen. Auch die feinen, longitudinalen Fasern, welche Stratum zonale, Substantia Rolando und Caput durchlaufen, sind rechts reducirt. Verminderung der vom rechten Hinterhorn zur Commissur gehenden Fasern haben wir dagegen nicht constatiren können. Die bedeutendste Verminderung scheint den lateralen Theil von Stratum zonale und Caput gleich innerhalb des Genu getroffen zu haben.

Ausser einer Verschmälerung des rechten Hinterstrangs konnten wir in der weissen Substanz nichts Abnormes, auch keine hellere Farbe an WEIGERT-Präparaten oder an mit Anilinblau gefärbten Schnitten, ebensowenig hier wie in den übrigen Segmenten finden. An VAN GIESON-Präparaten sehen wir die Gliakerne dichter in dem rechten Hinterstrang als im linken, doch ist die absolute Zahl an beiden Seiten ungefähr gleich.

Wir gehen zu dem nächsten höhergelegenen Segmente, SC VII. Hier finden wir noch die graue Substanz rechts etwas kleiner als links, die Ränder mit weniger Zacken versehen, die Farbe an WEIGERT-Präparaten heller, der Seitenstrangwinkel nicht so tief.

Die intramedullären Bündel der Vorderwurzeln scheinen rechts nicht alterirt zu sein. Das Zählen der Vorderwurzelzellen gab folgendes Resultat:

Rechts			Links		
DL.	VM.	DÜ.	DL.	VM.	DÜ.
187	95	301	229	94	312

Die ventro-mediale Gruppe ist also intact. Die dorso-laterale dagegen weist deutliche Verminderung rechts auf, obgleich nicht so gross wie in dem vorhergehenden Segmente. Die Zahl der übrigen Vorderwurzelzellen hat nicht nennenswerth abgenommen.

Das rechte Hinterhorn schmächtiger und an WEIGERT-Präparaten heller. Die intramedullären einstrahlenden Fortsätze der Hinterwurzeln sind rechts geringer an Zahl; ebenso sind die LISSAUER'sche Randzone, die mittlere Abtheilung der hinteren Wurzelfasern und die Reflexcollateralen reducirt. Die durch Stratum zonale, Substantia Rolando und Caput verlaufenden, longitudinalen Fasern und die längs dem medialen Rande des Horns zur Commissura posterior gehenden Fasern sind rechts ansehnlich reducirt. Die groben longitudinalen Bündel unverändert.

Der rechte Hinterstrang ist bedeutend schmäler als der linke und der Unterschied zwischen den beiden Seiten grösser als in den vorhergehenden Segmenten. Die grösste Atrophie scheint in der Höhe vom Genu corn. post.

oder etwas ventral davon aufzutreten. Das Septum med. post. macht hier eine kleine Einbuchtung gegen den rechten Strang (Taf. XII Fig. 2).

Höher oben sind die Alterationen nur gering. Es ist kein Unterschied zwischen den Vorderwurzelzellen vorhanden. Ueberhaupt sind die Veränderungen nur in Bezug auf die Hinterstränge zu beobachten. Der rechte ist nämlich immer noch ansehnlich schmäler als der linke und die grösste Reduction scheint ventral vom Genu corn. post. aufzutreten. Der Unterschied zwischen dem rechten und linken Strange nimmt nach oben ab, ist aber noch im SC I ausgeprägt.

Caudal vom Plexus haben wir keine grossen Veränderungen. In SD II ist das rechte Vorderhorn unbedeutend schmäler als das linke; auch der Zwischentheil rechts weniger ausbuchtend. Die Hinterhörner weisen keinen Unterschied auf. Das Zählen der Vorderwurzelzellen gab rechts dieselbe Anzahl wie links.

Im Seitenhorne sind die Alterationen bedeutender. Das Horn ist rechts schmächtiger, scheint mehr ausgezogen und an Weigert-Präparaten heller. Auch hier sehen wir die helle Farbe sich wie eine breite Strasse von der Mitte des Horns ventro-medial fortsetzen und sich allmählich in der Richtung gegen den Centralkanal verlieren (Taf. XII Fig. 4 A B). Auch mit Anilinblau gefärbte Präparate zeigen uns dasselbe. Zählen wir die Seitenhornzellen, so ist kein Unterschied zwischen der rechten und der linken Seite zu sehen.

Der rechte Hinterstrang nicht merkbar schmäler als der linke.

In dem folgenden Segmente sind die Verhältnisse normal.

Uebersicht des Versuchs.

Auf der geschnittenen rechten Seite ist das Vorderhorn schmäler in SD II — SC VII, die grösste Reduction trifft das Horn in SC VIII. Die intramedullären Bündel der Vorderwurzeln an Zahl und Grösse in SD I — SC VIII reducirt. Das Zählen der Vorderwurzelzellen ergiebt Verminderung in SD I — SC VII. In SD I wurden alle Zellen zusammengezählt; in SC VIII — SC VII ist die ventro-mediale Gruppe intact, die dorsolaterale am meisten, die übrigen Zellen nur wenig reducirt. Die grossen Nervenbündel, welche die dorso-laterale Gruppe radiär durchlaufen, sind in SD I geringer an Zahl.

Zwischentheil in SD II — SC VII, noch mehr in SC VIII atrophirt. Die hellere Farbe deutet hier wie in den Vorderhörnern einen Faserschwund an.

Das Hinterhorn schmächtiger und spitzer in SD I — SC VII. Die Lissauer'sche Randzone schmäler in SC VIII — SC VII, die mittlere Abtheilung der Wurzelfasern und die Reflexcollateralen in SD I — SC VII reducirt. Die feinen, longitudinalen Fasern in Stratum zonale, Substantia Rolando und Caput in SC VIII — SC VII vermindert, und zwar scheint das Stratum zonale in seinem lateralen Theile am meisten alterirt. Die gegen die Commissura post. convergirenden Fasern in SD I und SC VII reducirt.

Das rechte Seitenhorn ist schmäler und spitzer in SD I — SD II und an Weigert-Präparaten von hellerer Farbe, was darauf beruht, dass die das Horn radiär durchziehenden Fasern auf dieser Seite geringer an Zahl sind. Diese helle Farbe aber erstreckt sich in SD II auch in den Zwischentheil hinein, wo sie sich wie eine breite Strasse nach dem Centralcanal zu verliert. Die Seitenhornzellen rechts und links gleich.

Der rechte Hinterstrang in SD I — SC I schmäler als der linke; die grösste Alteration findet sich in der Höhe von SC VII und scheint in den

untersten Segmenten in der Gegend vom Genu, höher oben aber in dem ganzen ventral von demselben gelegenen Theile localisirt.

Der Vorderseitenstrang intact. Es ist keine Degeneration vorhanden.

Versuch III.

Hund, 1 Monat alt, als im Jahre 1894 7. XII. der Nervus medianus resecirt wurde. Das Thier wurde am 5. X. 1899 getödtet. Zwischenzeit 4 Jahre 10 Monate. Rückenmark in MÜLLER's Flüssigkeit gehärtet.

Mikroskopische Untersuchung.

Wir fangen mit SD I an. Die Veränderungen in diesem Segmente sind überhaupt gering. Die graue Substanz rechts etwas kleiner, die Ränder mit weniger Zacken versehen. Die durch den Zwischentheil radiär ziehenden Faserbündel an Zahl und Grösse geringer, was diesen Partieen an WEIGERT-Präparaten ein helleres Aussehen verleiht.

Die intramedullären Bündel der Vorderwurzeln nicht merkbar verändert. Das Zählen der Vorderwurzelzellen gab an 20 WEIGERT-Präparaten folgendes Resultat: rechts 206, links 221.

Das rechte Hinterhorn etwas schmächtiger, das Genu nicht so hervorstehend. Im Uebrigen ist keine Veränderung, weder in Bezug auf die LISSAUER'sche Randzone und die mittlere Abtheilung der Wurzelfasern, noch auf die Reflexcollateralen etc. vorhanden.

Das Seitenhorn ist an WEIGERT-Präparaten rechts spitzer, mehr ausgezogen und von hellerer Farbe als links. Diese helle Farbe beruht sichtbarlich darauf, dass die das Horn radiär durchlaufenden Fasern rechts an Zahl geringer sind. Das Zählen der Seitenhornzellen gab folgendes Resultat: rechts 199, links 204.

Der rechte Hinterstrang etwas schmäler als der linke. Keine degenerativen Veränderungen. Die Verschmälerung scheint über dem ganzen zwischen den Hörnern liegenden Theile gleichmässig ausgebreitet.

Im folgenden Segmente, also in SC VIII, sind die Veränderungen prägnanter. Die graue Substanz rechts kleiner, die Ränder mit weniger Zacken versehen. Die durch die dorso-laterale Gruppe radiär gezogenen Nervenbündel sind kleiner und an Zahl geringer, was an WEIGERT-Präparaten der rechten Seite ein helleres Aussehen giebt. Seitenstrangwinkel rechts nicht so tief.

Die intramedullären Bündel der Vorderwurzeln sind auf der geschnittenen Seite reducirt. Das Zählen der Vorderwurzelzellen an 20 WEIGERT-Präparaten ergab Verminderung rechts. Die dorso-laterale Gruppe wurde für sich, die anderen aber zusammen gezählt.

Rechts		Links	
DL.	DÜ.	DL.	DÜ.
328	177	364	202.

Das rechte Hinterhorn etwas schmächtiger. Die einziehenden Fortsätze der Hinterwurzeln auf derselben Seite reducirt. Die LISSAUER'sche Randzone schmäler, die mittlere Abtheilung der Wurzelfasern und die Reflexcollateralen geringer an Zahl. Gleichfalls sind die Stratum zonale, Substantia Rolando und Caput durchlaufenden, quergeschnittenen, longitudinalen feinen Fasern reducirt. Verminderung der längs dem medialen Rande des

Horns bis zur hinteren Commissur gehenden Fasern kann nicht constatirt werden.

Der rechte Hinterstrang ist in seiner ganzen Ausdehnung schmäler als links.

Ein Segment höher, in SC VII, ist die graue Substanz, das Hinterhorn ausgenommen, rechts nicht besonders schmäler. Die Ränder sind jedoch mit weniger Zacken versehen; WEIGERT-Präparate zeigen diese Seite etwas heller. Die Zahl der die dorso-laterale Gruppe radiär durchlaufenden Fasern rechts geringer. Seitenstrangwinkel rechts nicht so tief wie links.

Die intramedullären Bündel der motorischen Wurzeln nicht merkbar verändert. Beim Zählen der Vorderwurzelzellen kamen wir zu folgendem Ergebniss:

Rechts		Links	
DL.	DÜ.	DL.	DÜ.
295	317	314	308.

Das Hinterhorn ist, wie gesagt, schmächtiger und zwar in dessen peripherem Theile. Die LISSAUER'sche Randzone rechts etwas schmäler und schärfer begrenzt. Die mittlere Abtheilung der Wurzelfasern, sowie auch die Reflexcollateralen, auf derselben Seite reducirt. Wegfall der die peripheren Theile des Horns durchlaufenden, feinen, longitudinalen Fasern kann nicht constatirt werden. Auch scheinen die längs dem medialen Rande des Horns zur hinteren Commissur gehenden Fasern auf der betreffenden Seite nicht alterirt.

Die Hinterstränge wie im vorhergehenden Segmente. SC VI zeigt Alterationen nur im Hinterhorne und in den intramedullären Fortsätzen der Hinterwurzeln. Von der Cervix an ist das rechte Hinterhorn bedeutend schmächtiger als das linke; der Unterschied ist grösser, als im vorhergehenden Segmente. Ebenso sind die Reflexcollateralen und die mittlere Abtheilung der Wurzelfasern reducirt, auch diese in höherem Grade, als im vorhergehenden Segmente. Die LISSAUER'sche Randzone schmäler und rechts schärfer begrenzt, ungefähr in gleichem Grade wie in SC VII. Die longitudinalen Fasern in Stratum zonale, Subst. Rolando und Caput rechts nicht besonders vermindert, doch aber deutlich geringer an Zahl.

Betreffs der vom Horne zur hinteren Commissur verlaufenden Fasern kann nichts mit Bestimmtheit behauptet werden. Der rechte Hinterstrang wie im vorhergehenden Segmente.

In SC V ist das rechte Hinterhorn noch schmächtiger und die Atrophie betrifft das Horn in dessen ganzer Ausdehnung. Während dieses links von der Cervix peripher breiter wird, verschmälert es sich auf der geschnittenen Seite gleichmässig von der Basis gegen die Peripherie hin; Genu vollständig ausgetilgt. Es verdient erwähnt zu werden, dass speciell das Stratum zonale hier kleiner, als auf der intacten Seite ist.

Die LISSAUER'sche Randzone scheint noch in diesem Segmente rechts schmäler zu sein. Die Fasern und Bündel der mittleren Abtheilung, welche einen bemerkenswerth geraden Verlauf haben und näher aneinander liegen, sind auf derselben Seite reducirt; so auch die Reflexcollateralen.

Die gegen die hintere Commissur convergirenden Fasern scheinen rechts an Zahl geringer zu sein.

Die Zahl der feinen, longitudinalen Fasern ist im Stratum zonale verringert.

Der rechte Hinterstrang wie im vorhergehenden Segmente.

Das folgende Segment, SC IV, bietet keine besonders grossen Veränderungen dar. Das rechte Hinterhorn in der ganzen Ausdehnung etwas schmächtiger. Die LISSAUER'sche Randzone, die mittlere Abtheilung der Wurzelfasern und die Reflexcollateralen auf beiden Seiten gleich. Die longitudinalen Fasern im Stratum zonale rechts vielleicht etwas reducirt. Rechter Hinterstrang wie im vorhergehenden Segmente.

Höher oben in den Segmenten SC III — SC I verbleibt rechts nur Verschmälerung des Hinterhorns und des Hinterstrangs. Die Atrophie nimmt nach oben hin ab.

Unterhalb des Plexus finden wir Veränderungen nur im zweiten Dorsalsegmente. Das Material gestattet keine genauere Untersuchung des Segments. Wir sehen jedoch, dass das Vorderhorn und der Zwischentheil rechts schmäler sind.

Das Seitenhorn schmäler und spitzer, mehr in die Länge ausgezogen, an WEIGERT-Präparaten rechts heller. Merkbar ist die hellere Farbe vom Seitenhorne an auf den Centralkanal zu, doch ist sie nicht so deutlich, wie in den Versuchen I und II.

Das Zählen der Zellen in diesem Horne gab folgendes Resultat: rechts 182, links 185.

Der rechte Hinterstrang ist etwas schmäler als der linke und zwar in seiner ganzen Ausdehnung.

In folgendem caudalwärts gelegenen Segmente ist kein Unterschied zwischen den beiden Seiten zu sehen.

Uebersicht des Versuchs.

Auf der geschnittenen, rechten Seite ist das Vorderhorn schmäler in SD II — SC VIII. Die intramedullären Bündel der Vorderwurzeln in SC VIII reducirt. Das Zählen der Vorderwurzelzellen ergab Reduction in SD I — SC VII. In SD I wurden alle Wurzelzellen zusammen, in SC VII — SC VIII die dorso-laterale Gruppe für sich, die übrigen zusammen gezählt, und in diesen Segmenten sind beide Gruppen vermindert. Die Nervenbündel, welche die dorso-laterale Gruppe radiär durchlaufen, sind in SD I — SC VII alterirt.

Zwischentheil rechts in SD II — SC VIII atrophirt. Die hellere Farbe giebt hier wie in den Vorderhörnern einen Faserschwund an.

Das rechte Hinterhorn ist in SD I — SC I schmäler und spitzer. Die grösste Reduction findet sich in SC VI — SC V, nach oben und nach unten wird die Reduction geringer. Die LISSAUER'sche Randzone in SC VIII — SC V schmäler, die mittlere Abtheilung der Hinterwurzelfasern und die Reflexcollateralen in SC VIII — SC V vermindert. Die feinen, longitudinalen Fasern sind im Stratum zonale in SC VIII und SC VI — SC V geringer an Zahl, so auch in der Substantia Rolando und im Caput in SC VIII und in SC VI. Die groben, longitudinalen Fasern unverändert. Reduction der längs dem medialen Rande des Horns gegen die hintere Commissur gehenden Fasern ist nur in SC V zu beobachten.

Das rechte Seitenhorn in SD I — SD II schmäler und spitzer und an WEIGERT-Präparaten heller. Dies beruht darauf, dass die das Horn radiär durchlaufenden Fasern rechts spärlicher sind. Die helle Farbe zieht sich — obgleich es nicht besonders hervortretend ist — etwas in den Zwischentheil hinein. Die Seitenhornzellen sind rechts und links gleich.

Der rechte Hinterstrang schmäler in SD II — SC I. Der Unterschied zwischen der rechten und linken Seite fast gleich gross in SC VIII — SC III. Es ist schwierig die Atrophie zu localisiren, sie scheint aber doch über dem

ganzen zwischen den Hörnern gelegenen Theile gleichmässig ausgebreitet zu sein.

Vorderseitenstrang intact. Ein degenerativer Process ist nicht nachzuweisen.

Versuch IV.

Hund, 1 Woche alt, als am 30. V. 1895 der Nervus medianus resecirt wurde. Das Thier II. X. 1899 getödtet. Zwischenzeit ca. 4 Jahre $4^1/_2$ Monate. Rückenmark in MÜLLER's Flüssigkeit gehärtet.

Der Kürze wegen wollen wir hier nur eine Uebersicht des Versuchs geben.

Auf der geschnittenen, rechten Seite ist das Vorderhorn schmäler in SD II — SC V. Die grösste Alteration in der Höhe von SC VIII. Die intramedullären Theile der Vorderwurzeln in SD I — SC VIII etwas reducirt. Das Zählen der Vorderwurzelzellen ergab Reduction in SD I — SC VII, wie aus folgenden Tabellen hervorgeht. In SD I wurden sämmtliche Zellen zusammengezählt. In SC VIII — SC VII war die ventro-mediale Gruppe immer intact, die dorso-laterale und die übrigen waren dagegen vermindert.

SD I		SC VIII					
Rechts	Links	Rechts			Links		
		DL.	VM.	DÜ.	DL.	VM.	DÜ.
141	160	301	76	156	352	71	207

SC VII					
Rechts			Links		
DL.	VM.	DÜ.	DL.	VM.	DÜ.
179	55	178	222	51	231

Zwischentheil rechts atrophirt und an WEIGERT-Präparaten heller in SD II — SC V.

Seitenstrangwinkel rechts nicht so tief wie links in SC VIII — SC V. Das rechte Hinterhorn schmächtiger und spitzer als das linke in SC VIII — SC I und CD II. Die grösste Reduction hat das Horn in SC VI erlitten, wo die Cervix ausgetilgt und das Genu wenig hervortretend ist; daher verschmälert sich das Horn von der Basis nach der Spitze zu gleichmässig. Die LISSAUER'sche Randzone in SC VII — SC IV, und zwar am meisten in dem ersterwähnten Segmente, reducirt. Die mittlere Abtheilung der Hinterwurzelfasern und die Reflexcollateralen weisen Verminderung an Zahl und Grösse in SC VIII — SC VI auf. Die feinen, longitudinalen Fasern sind im Stratum zonale und auch etwas im Caput in SC VIII — SC VI reducirt; die bedeutendste Reduction weist SC VI auf. Die groben longitudinalen Bündel unverändert. Die vom Horne gegen die hintere Commissur convergirenden Fasern sind rechts in SC VII ansehnlich geringer an Zahl, aber auch etwas in dem nächst höher- und tiefergelegenen Segmente.

Das rechte Seitenhorn ist in SD I — SDII schmäler, spitzer und mehr ausgezogen als das linke, und an WEIGERT-Präparaten heller. Diese helle Farbe umfasst auch angrenzende Theile des Zwischentheils. Es ist kein Unterschied zwischen der Anzahl der Seitenhornzellen rechts und links.

Der rechte Hinterstrang ist in SD II — SC I schmäler als der linke. Grösste Verschmälerung in SC VI. Die Reduction scheint im Cervicaltheile

den ganzen zwischen den Hörnern gelegenen Theil, und zwar im unteren Cervicaltheile den um das Genu befindlichen Theil am stärksten, zu treffen. In SD II — SD I scheint dagegen der ganze Hinterstrang schmäler zu sein.

Vorderseitenstrang intact. Kein degenerativer Process zu finden.

Versuch V.

Hund, $4\frac{1}{2}$ Wochen alt, als am 22. IV. 1895 der Nervus radialis am rechten Oberarm resecirt wurde. Das Thier am 7. X. 1899 getödtet. Zwischenzeit ca. 4 Jahre $5\frac{1}{2}$ Monate. Rückenmark in Formol gehärtet.

Mikroskopische Untersuchung.[1])

Wie früher fangen wir mit Segmenten an, die dem unteren Theile des Brachialplexus entsprechen.

SD I. Die ganze graue Substanz rechts überhaupt kleiner und an WEIGERT-Präparaten von etwas hellerer Farbe, die Ränder mit weniger Zacken und Vorsprüngen versehen. Vorderhorn schmäler, Zwischentheil weniger ausbuchtend, die Zahl der vorderen, intramedullären Wurzelbündel rechts geringer. Das Zählen der Vorderwurzelzellen an 20 WEIGERT-Präparaten ergab Reduction auf derselben Seite: rechts 300, links 325.

Das rechte Hinterhorn ansehnlich schmächtiger und spitzer als das linke. Die LISSAUER'sche Randzone frontalwärts merkbar schmäler rechts als links, die mittlere Abtheilung der Wurzelfasern, sowie auch die Reflexcollateralen rechts an Zahl geringer. Hinsichtlich der quergeschnittenen feinen, longitudinalen Fasern in den Hinterhörnern kann nichts mit Sicherheit behauptet werden. Doch erscheinen sie im medialen Theile des Caput reducirt. Die längs dem Rande der Hörner zur hinteren Commissur ziehenden Fasern bieten keinen Unterschied zwischen rechts und links dar.

VAN GIESON-Präparate zeigen, dass das rechte Hinterhorn mit gleichmässiger Farbe in die LISSAUER'sche Randzone übergeht, die schmäler ist und scheinbar mehr Gliakerne, als die linke Zone enthält. Ebenso stehen die Kerne im rechten Hinterstrange dichter, obgleich sie absolut genommen nicht zahlreicher als links sind.

Es wurden vom mittleren Theile des Segments, wo das Seitenhorn sich noch nicht in ein selbständiges Gebilde ausgestaltet, die Seitenhornzellen aber wohl gruppirt sind, an 20 WEIGERT-Präparaten diese Zellen gezählt, wobei wir als Resultat rechts 185, links 196 erhielten. Die hellere Farbe dieser Gruppe rechts ist nicht constant.

Der rechte Hinterstrang verhält sich zum linken wie 2 : 3. Die grösste Reduction scheint denjenigen Theil des Stranges getroffen zu haben, der medial vom Genu corn. post. gelegen ist. Es ist keine hellere Farbe, weder an WEIGERT- noch an Anilinblau-Präparaten, in der LISSAUER'schen Randzone oder überhaupt in der weissen Substanz zu sehen.

In dem nächst oberhalb gelegenen Segmente, also in SC VIII, sind die Verhältnisse wie folgt. Die graue Substanz rechts überhaupt kleiner und an WEIGERT-Präparaten heller; besonders ist das rechte Hinterhorn atrophirt. Die intramedullären Bündel der Vorderwurzeln auf der geschnittenen Seite nicht merkbar reducirt. Die Zahl der Vorderwurzelzellen ergab sich aus folgenden Tabellen.

---

[1]) Da das Material schlecht aufbewahrt war, ist es uns oft unmöglich, auf Einzelheiten näher einzugehen.

Rechts			Links		
DL.	VM.	DÜ.	DL.	VM.	DÜ.
318	119	229	337	124	239

Die LISSAUER'sche Randzone ist rechts schmäler als links und der Unterschied grösser als im vorhergehenden Segmente. Auch die mittlere Abtheilung der Wurzelfasern und die Reflexcollateralen sind rechts reducirt. So auch die Stratum zonale, Substantia Rolando und Caput durchlaufenden, feinen, longitudinalen Fasern und die, welche gegen die hintere Commissur an dem medialen Rande des Horns entlang verlaufen.

Wir zählten hier die Randzellen an 20 Methylenblau-Präparaten. Diese Zellen sind leicht, sowohl von den im Innern des Hinterhorns befindlichen Innenzellen, als — wir brauchen es wohl kaum zu sagen — von den Zellen GIERKE's in der Substantia Rolando zu unterscheiden. In diesem Versuche haben wir die Randzellen von der Cervix an lateral, rings um das Horn, bis zum Sept. med. post. gezählt, wobei die hier und da dicht am Horne in der weissen Substanz liegenden Zellen, die zufolge der Form und Lage ihren Ursprung verrathen, mitgenommen wurden. Rechts 76, links 89.

Der rechte Hinterstrang ist ansehnlich schmäler, und es scheint die grösste Reduction den Strang in der Höhe des Genu getroffen zu haben, wo wir wieder das Septum med. post. eine geringe Einbuchtung gegen die geschnittene Seite machen sehen.

SC VII. Die graue Substanz rechts überhaupt kleiner. Verminderung der intramedullären Theile der Vorderwurzeln unsicher. Zählen wir die Vorderwurzelzellen, so gelangen wir zu folgendem Ergebniss.

Rechts.			Links.		
DL.	VM.	DÜ.	DL.	VM.	DÜ.
242	123	224	265	121	215

Das Hinterhorn ist rechts bedeutend schmächtiger als links, die LISSAUER'sche Randzone ebenso, und der Unterschied ungefähr wie in dem vorhergehenden Segmente. Die mittlere Abtheilung der Wurzelfasern und die Reflexcollateralen auf der geschnittenen Seite an Zahl geringer. Prägnant ist ein Schwund der feinen, quergeschnittenen, longitudinalen Fasern, besonders im Stratum zonale. Auch hier wurden die Randzellen an 20 Methylenblau-Präparaten gezählt. Rechts 83, links 96. Der rechte Hinterstrang verhält sich zum linken wie 2:3. Einbuchtung des Septum med. post. ist auch hier vorhanden.

Wir gehen ein Segment höher aufwärts zum SC VI. Die graue Substanz rechts etwas atrophirt. Keine Reduction der intramedullären Bündel der Vorderwurzeln. Das Zählen der Zellen an 20 WEIGERT-Präparaten gab eine, allerdings nur geringe Verminderung auf erwähnter Seite an.

Rechts			Links		
DL.	VM.	DÜ.	DL.	VM.	DÜ.
216	100	217	241	96	232

Der Unterschied zwischen den Hinterhörnern ist in diesem Segmente grösser als in den vorhergehenden. Während das Hinterhorn auf der intacten Seite sich von der Cervix an peripher erweitert, verschmälert es sich rechts von der Basis an nach der Spitze zu gleichmässig. Cervix und Genu ausgetilgt. Die LISSAUER'sche Randzone ist schmäler und rechts schärfer begrenzt, doch nicht in so hohem Grade wie in vorhergehendem Segmente. Die mittlere Abtheilung der Wurzelfasern und Reflexcollateralen reducirt. Die längs dem medialen Rande des Horns zur Commissur gehenden Fasern

sind gleichfalls rechts an Zahl geringer. Bemerkenswerth ist, dass die Bündel der mittleren Abtheilung auf ihrem Verlauf durch Stratum zonale, Substantia Rolando und Caput auf der geschnittenen Seite gerade und parallel ziehen, nicht unregelmässig wie links. In Bezug auf die longitudinalen Fasern gestattet das Material keine Entscheidung. Der rechte Hinterstrang verhält sich zum linken wie 1:2. Die Atrophie scheint über dem ganzen, zwischen den Hörnern ventral vom Genu gelegenen Theile ausgebreitet.

In SC V ist das Hinterhorn bedeutend atrophirt, obgleich nicht in demselben Grade, wie im vorhergehenden Segmente. Die LISSAUER'sche Randzone ist rechts nicht mehr schmäler, die mittlere Abtheilung der Wurzelfasern, wie auch die Reflexcollateralen sind dagegen etwas reducirt. Am meisten alterirt ist aber der rechte Hinterstrang, welcher sich wie 1:2 zum linken verhält, und die Atrophie scheint den ganzen ventral vom Genu gelegenen Theil zu treffen.

Hinsichtlich der Vorderhörner und des Zwischentheils nichts Bemerkenswerthes, ausser einer unbedeutenden Atrophie rechts.

In SC IV ist noch Atrophie des Vorderhorns und des Zwischentheils zu sehen. Hinterhorn schmächtiger und spitzer. Die Hinterstränge verhalten sich zueinander wie 2:3. Die Alterationen im Hinterhorne und Hinterstrange sind in den höher oben gelegenen Segmenten SC III — SC I fast unverändert geblieben.

Es sind noch die caudalwärts vom Plexus gelegenen Segmente zu besprechen.

In SD II finden wir Zwischentheil und Hinterhorn rechts atrophirt. Dieses endigt spitzer und wir erhalten den Eindruck, als wäre der laterale Theil vom Stratum zonale verschwunden. — In diesem Segmente erstreckt sich die Substantia Rolando längs dem inneren Rande des Horns bis zur Commissur, wo sie miteinander verschmelzen. Die feinen, longitudinalen Fasern, welche hier diese Bildung durchziehen, sind überhaupt weniger an Zahl, als in den Segmenten in der Cervicalanschwellung. Ein Faserschwund kann jedoch mit Sicherheit in dem zwischen Stratum zonale und Caput gelegenen Theile der Substantia Rolando constatirt werden. Keine anderen Veränderungen in den Hörnern sind zu finden.

Vergleichen wir die Seitenhörner miteinander, so sehen wir das Horn rechts schmäler, mehr ausgezogen und an WEIGERT-Präparaten heller. Die das Horn radiär durchlaufenden Fasern sind auf dieser Seite reducirt. Die hellere Farbe umfasst, obgleich nicht in hohem Grade, angrenzende Theile des Zwischentheils.

Das Zählen der Seitenhornzellen wies keinen Unterschied zwischen der rechten und linken Seite auf. Rechts 206, links 211.

Der rechte Hinterstrang etwas schmäler als der linke. Die Reduction näher zu localisiren ist nicht möglich.

Weiter nach unten im Rückenmark waren keine Alterationen zu finden.

Uebersicht des Versuchs.

Auf der geschnittenen Seite ist das Vorderhorn in SD I — SC IV und am meisten in SC VIII und SC VII atrophirt. Die intramedullären Bündel der Vorderwurzeln sicher in SD I reducirt. Das Zählen der Vorderwurzelzellen ergab Reduction — wenn auch keine sehr prägnante — in SD I — SC VI. In SD I wurden die Zellen zusammen gezählt; in den übrigen Segmenten, wo die dorso-laterale und die ventro-mediale Gruppe gesondert, die übrigen zusammen gezählt wurden, finden wir die ventro-

mediale intact, die dorso-laterale Gruppe und die übrigen Zellen in SC VIII — SC VI verringert.

Zwischentheil in SD II — SC VI atrophirt. Die hellere Farbe an WEIGERT-Präparaten, die einen Faserschwund andeutet, ist oft in diesen letzteren Segmenten erkennbar.

Von SD II aufwärts nach SC I finden wir das Hinterhorn schmächtiger; der grösste Unterschied zwischen rechts und links wird in SC VI beobachtet, wo sich das rechte Hinterhorn von der Basis an nach der Spitze zu gleichmässig verschmälert. Es mag hervorgehoben werden, dass wir in SD II, wo das Horn auch verkleinert ist und spitzer endet, den Eindruck erhalten, als wäre der laterale Theil vom Stratum zonale verschwunden. In SD I — SC VI ist die LISSAUER'sche Randzone verschmälert und zwar in SC VIII — SC VII am meisten. Die mittlere Abtheilung der Hinterwurzelfasern und die Reflexcollateralen sind in SD I — SC V an Zahl geringer. Die vom Horne gegen die hintere Commissur convergirenden Fasern finden wir in SC VIII und SC VI, die feinen, longitudinalen Fasern im Hinterhorne sind im Stratum zonale und in der Substantia Rolando in SD II, SC VIII und SC VII, die das Caput durchziehenden wieder in SC VIII und SC VII reducirt.

Die Randzellen rechts in SC VIII und SC VII, wo sie gezählt wurden, geringer an Zahl.

Das Seitenhorn finden wir in SD II rechts anders geformt als links, nämlich mehr ausgezogen und schmäler und dazu an WEIGERT-Präparaten heller, an Fasern verarmt. Die hellere Farbe breitet sich theilweise über den Zwischentheil hinaus. Das Zählen der Seitenhornzellen in SD I — SD II ergab keinen Unterschied zwischen der rechten und linken Seite.

Der rechte Hinterstrang in SD II — SC I schmäler. Die Localisation der Atrophie ist schwierig und etwas unsicher, doch scheint es, als ob wir diese nach der Gegend vom Genu corn. post. und ventral davon verlegen könnten.

Vorderseitenstrang intact. Ein degenerativer Process ist nicht zu finden.

Versuch VI.

Hund, 3 Wochen alt, als am 18. XII. 1894 der Nervus radialis am rechten Oberarm resecirt wurde. Das Thier 25. II. 1895 getödtet. Zwischenzeit ca. 2 Monate. Rückenmark in MÜLLER's Flüssigkeit gehärtet.

Das bröckelige Material gestattete keine genauere Untersuchung, indessen wurden die Vorderwurzelzellen in SC VII — SC V an 10 WEIGERT-Präparaten von jedem Segmente gezählt. Die übrigen Segmente konnten nicht untersucht werden. Die Zahl der Zellen in SC VII — SC VI ergiebt sich aus Folgendem:

SC VII						SC VI					
Rechts			Links			Rechts			Links		
DL.	VM.	DÜ.	DL.	VM.	DÜ.	DL.	VM.	DÜ.	DL.	VM.	DÜ.
159	27	74	185	27	101	97	29	89	105	40	104

In SC V ist kein Unterschied zwischen den Vorderwurzelzellen der rechten und linken Seite zu finden.

Es mag bemerkt werden, dass der Hinterstrang und das Hinterhorn in den obenerwähnten Segmenten rechts bedeutend schmäler sind.

Die folgenden Versuche sind nach der NISSL'schen Methode gemacht worden.

Die verschiedenen Arten der Chromatolyse werden wir nicht in jedem besonderen Versuche beschreiben. Es sind die gewöhnlichen, von den Autoren (NISSL, GOLDSCHEIDER und FLATAU, MARINESCO, VAN GEHUCHTEN, BIEDL u. A.) unzählige Male beschriebenen Formen. Bald erscheinen die NISSL'schen Körper über die Zelle diffus zerstreut, bald wieder sehen wir eine partielle Auflösung der Streifung, die perinucleär oder an der Peripherie des Zellkörpers beginnt, bald ist die Kernmembran gefaltet, bald steht der im Uebrigen intacte Kern excentrisch in einem oft angeschwollenen, abgerundeten Zellkörper, bald wieder ist von der ganzen Zelle nur ein Schatten übrig (Taf. XII Fig. 5). In ein und demselben Schnitte sind oft verschiedene Stadien der Chromatolyse zu sehen.

An der NISSL'schen Methode haften indessen viele Fehler, wie mehrere Autoren, besonders in der letzten Zeit, hervorgehoben haben. Der grösste dieser Fehler besteht darin, dass chromatolytische Zellen oft da gesehen werden, wo kein pathologischer Befund zu erwarten ist. So bemerkt man z. B. — mit Hinsicht auf unsere Versuche — chromatolytische Zellen im Rückenmark auf der nicht lädirten Seite des Thieres. Dass man unter solchen Umständen beim Bestimmen der Lage der motorischen Kerne nach dieser Methode sehr vorsichtig sein muss, ist selbstverständlich. Nur der Vergleich zwischen den beiden Seiten des Rückenmarks berechtigt uns zu einem Urtheil.

Durch solchen Vergleich der beiden Hälften des Rückenmarks können nur die Ursprungssegmente bestimmt werden. Viel schwieriger aber ist es, sich von der Lage des Kerns im Querschnitte zu überzeugen. Für diesen Zweck ist man gezwungen, eine ziemlich grosse Anzahl Präparate zu durchsuchen, besonders wenn die Chromatolyse nicht sehr prägnant auftritt. Wir haben in einigen Fällen bis über 100 Schnitte von Segmenten, in denen die Chromatolyse nicht scharf hervortrat, untersucht.

Im Anfang unserer Versuche wurden die Thiere 14 Tage nach der Operation getödtet. Später warteten wir bis 17 Tage und bekamen dadurch etwas ausgeprägtere Chromatolyse. Die prägnanteste Chromatolyse trat aber in solchen Fällen auf, wo das Thier 20—23 Tage nach der Operation lebte. Doch können wir uns auch der ersten Versuche sehr wohl bedienen.

Versuch VII.

Hund, 2 Monate alt, als der N e r v u s u l n a r i s am rechten Oberarm resecirt wurde. Das Thier nach 23 Tagen getödtet.

Aus jedem der Segmente SC VI — SD II ca. 75 Schnitte untersucht. Der Befund war folgender:

Bei der Untersuchung der Schnitte aus SC VII — SC VIII fanden wir die grösste Alteration in dem lateralen Theile der dorso-lateralen Gruppe. In der früher gegebenen Beschreibung der Vorderwurzelzellen wurde bemerkt, dass die dorso-laterale Gruppe in diesen Segmenten in 2 bis 3 deutlich zu unterscheidende Unterabtheilungen zerfällt, von denen am öftesten zwei an dem lateralen Rande des Horns gelegen sind, die dritte mehr medial. Von diesen drei Unterabtheilungen finden wir hier die lateralen alterirt, während die mediale intact geblieben ist. Auch die ventro-laterale Gruppe zeigt eine grosse Anzahl chromatolytischer Zellen. Das folgende Segment SD I zeigt prägnantere Chromatolyse; auch hier zeigt die dorso-laterale Gruppe die grösste Alteration; allein auch in den ventro-lateralen ist Chromatolyse zu finden.

In den nächst höher- und tiefergelegenen Segmenten kein pathologischer Befund.

Der Ulnariskern befindet sich also in dem siebenten und achten Cervical- und dem ersten Dorsalsegmente und erreicht in diesem den grössten Umfang.

In Bezug auf die Localisation im Querschnitte ist zu bemerken, dass der Kern, dessen erheblichste Anzahl Zellen in den lateralen Theilen der dorso-lateralen Gruppe liegt, sich längs dem Rande des Horns auch bis in die ventro-laterale Gruppe erstreckt.

Versuch VIII.

Hund, 3 Monate alt, als der Nervus ulnaris am rechten Oberarm resecirt wurde. Das Thier nach 20 Tagen getödtet.

Es wurden die Segmente SC VI — SD II, und aus jedem ca. 50 Schnitte untersucht. SC VII zeigt keine besonders grosse Anzahl chromatolytischer Zellen und zwar nur in der dorso-lateralen Gruppe. In dem folgenden Segmente, SC VIII, ist die Zahl der chromatolytischen Zellen grösser und hier, ausser in der dorso-lateralen und zwar in den lateralen Theilen derselben, auch etwas in der ventro-lateralen Gruppe localisirt; aber auch die ventro-mediale Gruppe weist hier spärliche Chromatolyse auf. SD I enthält die grösste Zahl alterirter Wurzelzellen in der ventralen Gruppe (die Schnitte wurden von dem unteren Theile des Segments genommen).

In den nächst höher- und tiefergelegenen Segmenten kein pathologischer Befund.

Wir finden also, dass in diesem Falle der Kern des Ulnaris sich in dem siebenten und achten Cervicalsegmente sowie, und zwar hauptsächlich, im ersten Dorsalsegmente befindet.

Im Querschnitte ist der Kern besonders in den lateralen Theilen der dorso-lateralen Gruppe localisirt und zieht sich auch in die ventro-laterale hinein. Im unteren Theile des ersten Dorsalsegments, wo nur wenige Zellen die dorso-laterale Gruppe auszeichnen, befindet sich der Kern innerhalb der ventralen Gruppe. Auch die ventro-mediale scheint im achten Cervicalsegmente an der Bildung des Kerns theilzunehmen.

Versuch IX.

Hund, 1 Monat alt, als der Nervus medianus am rechten Oberarm resecirt wurde. Das Thier nach 20 Tagen getödtet.

Von jedem der Segmente SC VI — SD II wurden ca. 50 Schnitte

untersucht. Im unteren Theile von SD I ist Chromatolyse in der ventralen Gruppe zu finden. In SC VIII, wo die Zahl der alterirten Zellen grösser als im vorhergehenden Segmente ist, sehen wir die Chromatolyse innerhalb der lateralen Theile der dorso-lateralen Gruppe, ein wenig auch in der eingeschobenen. Der untere Theil des SC VII weist einige wenige alterirte Zellen in der dorso-lateralen Gruppe auf.

In den höher- und tieferliegenden Segmenten sind die Verhältnisse normal.

Der Medianuskern erstreckt sich also in diesem Falle vom unteren Theile des siebenten Cervical- zum unteren Theile des ersten Dorsalsegments und erreicht hier die grösste Entwicklung.

Im Querschnitte finden wir den Kern in den lateralen Theilen des Horns, zum kleineren Theil in der ventro-lateralen, zum grösseren in der dorso-lateralen Gruppe. Doch scheint auch im achten Cervicalsegmente die eingeschobene Gruppe an der Bildung des Kerns theilzunehmen.

Versuch X.

Hund, 2 Monate alt, als der Nervus medianus am rechten Oberarm resecirt wurde. Das Thier nach 23 Tagen getödtet.

Aus jedem der Segmente SC VI — SD II ca. 100 Schnitte untersucht.

In SC VII und SC VIII wurden chromatolytische Zellen zunächst in der dorso-lateralen Gruppe gefunden, aber auch in der ventro-lateralen. Bemerkenswerth ist, dass die Alteration besonders in den lateralen Theilen der lateralen Gruppen, d. h. längs dem Rande des Vorderhorns zu finden ist. Im folgenden Segmente SD I ist das Verhältniss unverändert. Auch hier sehen wir die chromatolytischen Zellen, besonders in der dorso-lateralen, aber auch in der ventro-lateralen Gruppe. Jene Gruppe ist in diesem Segmente nicht in Unterabtheilungen getheilt (siehe die Beschreibung der Gruppirung der Vorderwurzelzellen), die chromatolytischen Zellen liegen jedoch immer in dem lateralen und dorsalen Theile dieser Gruppe. Die Zahl der alterirten Zellen grösser als in vorhergehendem Segmente.

Wir sehen also, dass der Medianuskern in diesem Falle sich vom oberen Theile des siebenten Cervical- bis zum unteren Theile des ersten Dorsalsegments erstreckt und in diesem grösser als in jenem ist.

Im Querschnitte ist der Kern längs dem lateralen Rande des Horns, grösstentheils innerhalb der dorso-lateralen, nur zum geringen Theil in der ventro-lateralen Gruppe gelegen.

Versuch XI.

Hund, 2 Monate alt, als der Nervus radialis am rechten Oberarm resecirt wurde. Das Thier nach 21 Tagen getödtet.

Vom Rückenmark SC V — SD II und aus jedem Segmente ca. 90 Schnitte untersucht.

Die Untersuchung gab folgendes Resultat:

In SC VI sind die nicht zahlreichen chromatolytischen Zellen besonders in den medialen Theilen der dorso-lateralen Gruppe und in der Mittelgruppe, die mehr oder weniger miteinander confluiren, aber auch, obwohl in geringem Grade, in der ventro-lateralen Gruppe zu finden. Im folgenden Segmente SC VII ist der Befund prägnant. Hier ist keine Alteration in der ventro-lateralen Gruppe, desto reichlicher aber in der dorso-

lateralen und in der Mittelgruppe. Im unteren Theile des Segments ist der Befund in der Mittelgruppe etwas spärlicher als in dem oberen Theile.

Wenn wir caudalwärts zum SC VIII gehen, finden wir, dass die chromatolytischen Zellen hier ausschliesslich in der dorso-lateralen Gruppe, besonders in deren hinterem und lateralem Theile, sich vorfinden. Der Kern hat in diesem Segmente bedeutend geringere Ausdehnung im Querschnitte als in dem vorhergehenden Segmente. In SD I spärlicher Befund. Im oberen Theile des Segments sind einige alterirte Zellen in der dorso-lateralen und der ventro-lateralen Gruppe zu sehen.

In den zunächst höher- und tiefergelegenen Segmenten sind die Verhältnisse normal.

Fassen wir jetzt das Obengesagte zusammen, so kommen wir zu folgendem Resultat:

Der Radialiskern beginnt im oberen Theile des sechsten Cervicalsegments, erstreckt sich zum oberen Theile des ersten Dorsalsegments, erreicht die grösste Entwicklung im siebenten Cervicalsegmente und nimmt nach oben schneller, nach unten dagegen langsamer ab. In Bezug auf die Localisation im Querschnitte sind die Verhältnisse etwas complicirt. Die dorso-laterale Gruppe ist in allen Segmenten an ihrer Bildung betheiligt, im sechsten Cervical- und im ersten Dorsalsegmente die ventro-laterale und im siebenten Cervicalsegmente, wo der Kern eine prägnant transversale Ausdehnung hat, auch die Mittelgruppe.

Versuch XII.

Hund, 3 Monate alt, als der Nervus radialis am rechten Oberarm resecirt wurde. Das Thier nach 20 Tagen getödtet.

Vom Rückenmark wurden SC V bis SD I, und zwar aus jedem Segmente ca. 50 Schnitte untersucht. In den verschiedenen Segmenten kam folgendes Ergebniss heraus:

In SC VI findet sich Chromatolyse in der dorso-lateralen Mittel- und auch etwas in der ventro-lateralen Gruppe. Die Zahl der chromatolytischen Zellen ist nicht sehr gross. Die folgenden, tiefergelegenen Segmente SC VII — SC VIII weisen reichliche Chromatolyse auf und zwar nur in der dorso-lateralen und der Mittelgruppe. SD I wieder zeigt nur in seinem oberen Theile eine geringe Anzahl chromatolytischer Zellen in der dorsolateralen und der ventro-lateralen Gruppe.

Der Fall zeigt also, dass der Radialiskern seinen Anfang im oberen Theile des sechsten Cervicalsegments nimmt, sich zum oberen Theile des ersten Dorsalsegments erstreckt und die grösste Entwicklung im siebenten und achten Cervicalsegmente erreicht.

Die Localisation im Querschnitte zeigt das Theilnehmen der dorsolateralen Gruppe an der Bildung des Kerns in allen Segmenten; im sechsten Cervical- und ersten Dorsalsegmente nimmt die ventro-laterale und im siebenten und achten Cervicalsegmente, wo der Kern ausgeprägt transversal liegt, auch die Mittelgruppe Theil.

Versuch XIII.

Hund, 1 Monat alt, als der sechste, linke Dorsalnerv nebst seinem Ganglion spinale resecirt wurde. Das Thier nach 20 Tagen getödtet.

Wie in der Beschreibung der Vorderwurzelzellen erwähnt wurde, unter-

scheiden wir im Dorsaltheile nur eine schlecht begrenzte ventrale Gruppe, die nur selten in eine ventro-mediale und eine ventro-laterale getheilt ist. Die Vorderwurzelzellen sind über die Vorderhörner diffus zerstreut.

In vorliegendem Versuche war eine Menge chromatolytischer Zellen hauptsächlich in der ventralen Gruppe, aber auch in der Mitte des Horns innerhalb des dem Nerven entsprechenden Segments zu sehen. In dem nächst höher- und tieferliegendem Segmente keine Chromatolyse.

Zusammenstellung der Beobachtungen.

Wir wollen unsere Versuche zusammenfassen und eingehender betrachten, und uns betreffs der allgemeinen Veränderungen zunächst an die Versuche I—V, die am genauesten untersucht und beschrieben sind, halten. Werden die übrigen Versuche dem Bedürfnisse nach mitgenommen, so wollen wir sie immer ausdrücklich angeben.

Die graue Substanz ist in gewissen Grenzen innerhalb, sowie ober- und unterhalb des Verzweigungs- und Ursprungsgebiets der lädirten Neurone im Rückenmark kleiner auf der geschnittenen Seite und die Verminderung betrifft die verschiedenen Theile derselben nicht gleich stark. Als allgemeine Regel können wir auf Grund unserer Untersuchungen feststellen, dass bei Resection peripherer Nerven das Hinterhorn am meisten, danach der Zwischentheil, und das Vorderhorn am wenigsten reducirt wird.

Im Vorderhorne haben wir folgende Veränderungen gefunden, welche die Verkleinerung desselben und die häufig auftretende, hellere Farbe an Weigert-Präparaten bedingen: 1. Alterationen des direct lädirten, motorischen Neurons, 2. Verminderung der vom Horne gegen die vordere Commissur convergirenden Fasern, 3. Verminderung der durch den lateralen Theil des Horns radiär ziehenden Bündel, und wir können, wenn wir die im Hinterhorne auftretenden Veränderungen in Betracht ziehen, dazu noch 4. eine Reduction der Reflexcollateralen der sensiblen Wurzeln erwähnen.

1. Die Alteration in dem direct lädirten, motorischen Neuron äussert sich als Verminderung sowohl der intramedullären Bündel der Vorderwurzeln als der Zahl der Vorderwurzelzellen und ihrer Ausläufer. Bemerkenswerth ist aber, dass die intramedullären Theile der Vorderwurzeln oft nur geringe, bisweilen sogar keine Veränderungen in solchen Segmenten zeigen, aus denen eine grosse Anzahl Wurzelzellen verschwunden ist.

2. Wir gehen zur Reduction der vom Horne gegen die vordere Commissur convergirenden Fasern über. Diese alterirten Fasern liegen sämmtlich in den medialen Theilen ziemlich nahe am Rande des Horns. Eine solche Reduction war zwar nur im Versuch I zu finden, hier aber sowohl in SD I als SC VIII. Nun wäre diese Verminderung vielleicht

den individuellen Variationen zuzuschreiben, die, wie HOMÉN gezeigt hat, gross sein können; bedenken wir aber, dass die Erscheinung in Segmenten auftritt, wo — wie es aus der Zählung hervorgeht — die Zahl der Wurzelzellen vermindert ist, sind wir doch geneigt, die Reduction als Folge der Läsion des peripheren Nerven anzusehen. Da das Dasein gekreuzter Vorderwurzelzellen nicht bewiesen ist, können hier Fasern aus der gekreuzten Pyramidenvorderstrangbahn in Frage kommen und ferner Commissurfasern, die aus den Achsencylinderfortsätzen der ventro-medialen Vorderhornzellen, bezw. die Commissurzellen hervorgehen. Allein auf Grund unserer Zellzählung können wir diese Commissurfasern ausschliessen, weil wir immer die ventro-mediale Gruppe, die sowohl Vorderwurzelzellen als Commissurzellen enthält, intact gefunden haben. Uebrig bleiben also nur die Fasern der Pyramidenvorderstrangbahn.

Nun wollen aber die meisten Autoren das Vorkommen einer solchen Bahn bei Carnivoren bestreiten. Gegen diese stehen SCHIEFFERDECKER, MARCHI und ALGERI, REDLICH und BEYER mit positivem Befund. Unter solchen Umständen ist man wohl gezwungen anzunehmen, dass eine Pyramidenvorderstrangbahn bisweilen vorkommt, am häufigsten aber vermisst wird, was übrigens mit unseren Untersuchungen übereinstimmt: wir haben ja nur in einem einzigen Falle Verminderung dieses Fasersystems beobachtet.

3. Drittens haben wir in den Versuchen I, II, III Reduction der Nervenbündel gefunden, die den lateralen Rand des Horns, am häufigsten die dorso-laterale Gruppe, radiär durchziehen. Diese Nervenbündel sind sämmtlich ziemlich gross und geben, indem sie den Rand des Horns durchbrechen, diesem Rande ein zackiges Aussehen. Wo sie aber vermindert oder verschwunden sind, zeigt auch der laterale Rand des Horns weniger Ausbuchtungen und Vorsprünge. Wir heben dieses hervor, damit keine Verwechslung mit den feinen Fasern, die in der dorso-lateralen Gruppe, bezw. in derselben Gruppe enden oder entspringen, entsteht. Wenn wir die Natur dieser Fasern bestimmen wollen, müssen wir an die zuleitenden Seitenstrangfasern der gleichseitigen Pyramidenseitenstrangbahn, an Collateralen derselben, sowie an Fasern, die zum GOWERS'schen Bündel gehören, denken.

Die Autoren sind wohl darüber einig, dass das GOWERS'sche Bündel ein aufsteigendes, von der dorsal von demselben liegenden, ebenso aufsteigenden Kleinhirnseitenstrangbahn verschiedenes System ist; betreffs seines Ursprungs aber sind die Ansichten getheilt.

HADDEN und SCHERRINGTON[1]) schreiben demselben einen theilweise exogenen Ursprung zu, wozu ZIEHEN bemerkt: „die Thatsache, dass nach pathologischen Wurzelläsionen durchweg keine Degeneration des

[1]) Cit. nach ZIEHEN.

GOWERS'schen Bündels eintritt, spricht mit absoluter Entschiedenheit gegen jede directe Betheiligung der Hinterwurzeln und beweist, dass das GOWERS'sche Bündel in der That eine Leitungsbahn zweiter Ordnung, also endogenen Ursprungs ist", und er hebt die Möglichkeit hervor, dass die Rand- und Innenzellen des Hinterhorns, die Zellen im Zwischentheil, vielleicht im Brustmark auch die Seitenhornzellen Ursprungszellen wären. BECHTEREW[1]) verlegt die letzteren nach dem Zwischentheil, OBERSTEINER[1]) nach den Vorderhörnern; mehrere Verfasser erwähnen die CLARKE'sche Säule.

Welchen Weg schlagen diese Fasern von den Ursprungszellen nach ihrem Platze in dem Seitenstrange ein? AUERBACH stellte bei der Katze eine doppelseitige, aufsteigende Degeneration fest. Nähere Auskunft ist nicht gegeben. Was uns aber interessirt, ist ZIEHEN's Vermuthung, wenn er von den Fasern im GOWERS'schen Bündel spricht: er sagt: „Vielleicht sind sie zum Theil mit den recht zahlreichen Fasern identisch, welche den lateralen Rand des Vorderhorns passiren."

Wir haben keinen Grund für oder wider die Annahme, dass die von uns unter 3 erwähnten reducirten Fasern auf das GOWERS'sche Bündel zu beziehen wären, da die Ursprungszellen unbekannt sind — und wir sie also nicht haben untersuchen können — und unsere Versuche weder Degeneration noch merkbare Atrophie im Seitenstrange aufweisen.

Wahrscheinlich sind unsere reducirten Fasern — wenigstens theilweise — zuleitende Seitenstrangfasern von der gleichseitigen Pyramidenseitenstrangbahn und Collateralen dieser Fasern.

4. Wir erwähnten Reduction der Reflexcollateralen der Hinterwurzeln. Wohl haben wir sie nicht in das Vorderhorn verfolgen können; der Befund in den Hinterhörnern aber stellt eine solche Verminderung ausser jeden Zweifel.

Die Alteration im Vorderhorne betrifft also:

Das direct lädirte motorische Neuron; wahrscheinlich auch die Pyramidenvorderstrangbahn und die Pyramidenseitenstrangbahn, durch Uebergang auf das Neuron zweiter Ordnung.

Die Reflexcollateralen der sensiblen Wurzeln, welche Alteration vielleicht theils transneural vom peripheren, motorischen Neuron, theils, und zwar hauptsächlich, durch directe Läsion des spino-cutanen Neurons entstehen kann.

Selbstverständlich wollen wir eine Reduction auch anderer Fasersysteme nebst Collateralen derselben nicht ausschliessen, obwohl wir keine directe Beweise für eine Abnahme solcher Systeme haben.

Die Reduction des Vorderhorns erstreckt sich in den Versuchen I, II und III nur so hoch aufwärts, wie der Wegfall der Vorder-

[1]) Citirt nach ZIEHEN.

wurzelzellen, d. h. auf das Gebiet des motorischen Kerns, im Versuch IV dagegen bedeutend höher, nämlich bis SC V, während der motorische Kern sich in diesem Falle nur bis zum SC VII erstreckt; im Versuch V, wo der Kern in SC VI endet, finden wir noch in SC IV ein reducirtes Vorderhorn. Aber auch in einem Segmente unterhalb der unteren Grenze des Brachialplexus ist das Horn in den Versuchen II, III und IV auf der geschnittenen Seite schmäler.

Wir gehen zu den Veränderungen im Hinterhorne und im sensiblen System über. In unseren Versuchen fanden wir Alterationen in 1. der LISSAUER'schen Randzone, 2. der mittleren Abtheilung der Hinterwurzelfasern, 3. den Reflexcollateralen, 4. den längs dem medialen Rande des Horns und von dessen Innerem gegen die Commissura posterior gehenden Fasern, 5. den feinen, longitudinalen Fasern im Horne, 6. den Randzellen und 7. dem gleichseitigen Hinterstrang.

1. Die LISSAUER'sche Randzone fanden wir in allen Versuchen auf der lädirten Seite dermaassen atrophirt, dass die Zone im Querschnitte in der Frontalrichtung schmäler war. Die Atrophie erstreckte sich in den verschiedenen Versuchen verschieden hoch, doch nicht höher als drei Segmente über den motorischen Kern des respectiven Nerven (Versuch III).

2. Parallel mit der mittleren Abtheilung der Hinterwurzelfasern gehen radiär im Hinterhorne auch Collateralen dieser Fasern, sowie zuleitende Collateralen der LISSAUER'schen Randzone zu Grunde. Die Verminderung dieser Fasersysteme ist im Allgemeinen prägnant, indem sie bis zum vierten Segmente über den motorischen Kern desselben Nerven reicht (Versuch III). In einem Falle (Versuch I) dehnt sich die Reduction bis zu dem gleich unterhalb des Plexus liegenden Segmente, SD II, aus.

3. Die Reflexcollateralen erwähnten wir schon im Zusammenhang mit dem Vorderhorne. Die sehr prägnante Verminderung geht in Versuch III zwei Segmente über den motorischen Kern des betreffenden Nerven. Versuch I weist Reduction auch unterhalb des Plexus, in SD II, auf.

4. Die längs dem medialen Rande des Horns und vom Innern desselben zur hinteren Commissur gehenden Fasern fanden wir in jedem der hier beschriebenen Versuche reducirt. Auf RAMON Y CAJAL's von ZIEHEN bestrittene Beschreibung der Commissura post. beim Hunde und auf die an der Bildung der Commissur beteiligten Fasersysteme wollen wir nicht näher eingehen, heben aber hervor, dass hier ausschliesslich Collateralen von den hinteren Wurzelbündeln und Fasern der Randzellen des Hinterhorns in Frage kommen können. Mit ziemlich grosser Sicherheit können wir annehmen, dass diese beiden Systeme alterirt sind. Nichts spricht wider eine Alteration des ersten, im Gegentheil; die exogenen Fasern und Collateralen dieser Fasern sind

ja in unseren Versuchen sehr allgemein einer Verminderung unterworfen, und Versuch V zeigt ansehnliche Verminderung der Zahl der Randzellen auf der geschnittenen Seite. Es mag hervorgehoben werden, dass, während sämmtliche oben beschriebene Veränderungen im Hinterhorne das direct lädirte spinocutane Neuron treffen, wir in diesen Randzellen und deren Achsencylindern es mit endogenen Neuronen zu thun haben.

Die Verminderung erstreckte sich nie höher aufwärts als ein Segment über den motorischen Kern des betreffenden Nerven.

5. Die feinen, longitudinalen Fasern des Horns fanden wir in jedem Versuche reducirt, sowohl im Stratum zonale als in der Substantia Rolando und im Caput. Am deutlichsten erschien die Alteration im Stratum zonale und dem medialen Theile des Caput. Die longitudinalen Fasern im Hinterhorne sind Leitungsbahnen erster und zweiter Ordnung, d. h. theils exogene, theils endogene. Zu jenen gehören die Fasern der Lissauer'schen Randzone und deren Collateralen, sowie auch solche Fasern der mittleren Abtheilung der Hinterwurzeln, die einen longitudinalen Verlauf nehmen. Die endogenen wieder bestehen aus Fasern der Randzellen, der Zellen von der Substantia Rolando und der Innenzellen des Hinterhornkopfes.

Wir können auf Grund der unter 1 und 2 erwähnten Befunde ohne Weiteres annehmen, dass die longitudinalen, exogenen Fasern einer Reduction unterworfen sind, und da wir dennoch die Randzellen an Zahl reducirt gefunden, dürften wohl auch die endogenen Systeme als afficirt angesehen werden.

Die Abnahme erstreckt sich in zwei Fällen (Versuch I und V) auch auf ein Segment unter dem Cervicalplexus; aufwärts nie höher als drei bis vier Segmente über den motorischen Kern des betreffenden Nerven, was mit den anatomischen Thatsachen, dass die feinen, longitudinalen Fasern im Hinterhorne ausschliesslich kurze Bahnen bilden, wohl übereinstimmt.

6. Im Versuche V zählten wir die Zonalzellen in SC VIII—SC VII und fanden bedeutende Verminderung auf der geschnittenen Seite.

7. Im Zusammenhang mit den Veränderungen im Hinterhorne erwähnen wir die Hinterstränge. In jedem unserer Versuche ist Verschmälerung bis in den obersten Cervicaltheil und in den Versuchen III, IV und V auch im Segment unter dem Plexus zu beobachten. Den grössten Unterschied zwischen der rechten und linken Seite finden wir in SC VII—SC VI.

Die Alteration der verschiedenen Nerven näher zu localisiren ist schwierig, da keine Degeneration nachzuweisen ist. Eine solche Localisation wäre wohl auch von nur geringem Interesse, da man doch kaum annehmen kann, dass Fasern der verschiedenen Nerven sich innerhalb des

Rückenmarks in verschiedenen Bahnen sammeln. Nur einen Umstand wollen wir hervorheben.

Wir citiren von dem Versuche II, SC VII, Folgendes: „Die grösste Atrophie scheint in der Höhe vom Genu corn. post. oder etwas mehr ventral davon aufzutreten. Das Septum med. post. macht hier eine kleine Einbuchtung gegen den rechten Strang.“ [1]) Gehen wir höher aufwärts, so scheint die Reduction den ventral vom Genu gelegenen Theil des Stranges zu betreffen. Dies stimmt mit BARBACCI's Behauptung wohl überein, nämlich dass beim Hunde die im Hinterstrange aus einer gegebenen Wurzel einstrahlenden Fasern von den höher gelegenen Wurzeleintrittzonen ventral verschoben werden.

Caudalwärts konnten wir — wie erwähnt wurde — die Alterationen nicht weiter als ein Segment unterhalb des Kerns des Plexus verfolgen; es ist keine genauere Localisation möglich. Des Vergleichs wegen wollen wir einige Fälle aus der Literatur anführen.

DÉJERINE und THOMAS fanden bei Atrophie der achten Cervical- und ersten Dorsalwurzel Degeneration bis in SD III. Zu bemerken ist, dass der Fall einen Luetiker betrifft. HOMÉN verfolgte bei im Schultergelenk exarticulirten Hunden die Atrophie bis zur Höhe des dritten Dorsalnerven, bisweilen auch etwas höher. JACOBSOHN fand in einem Falle von Degeneration des Brachialplexus Veränderungen sogar in SD VI.

Giebt es unter den im Hinterstrange reducirten Fasern auch solche endogenen Ursprungs? Wenn wir daran denken, dass wir die Zonalzellen reducirt gefunden haben, scheint es wahrscheinlich.

In diesem Zusammenhang wollen wir bemerken, dass in unseren Versuchen Veränderungen niemals im Vorderseitenstrange zu finden waren.

Wir haben also gesehen, dass die Alterationen im Hinterhorne und Hinterstrange folgende Theile betreffen:

1. Leitungsbahnen erster Ordnung.

Von dem direct lädirten spinocutanen Neuron: die LISSAUER'sche Randzone, die mittlere Abtheilung der Hinterwurzelfasern, den Hinterstrang, die Reflexcollateralen und die Collateralen der hinteren Commissur.

2. Leitungsbahnen zweiter Ordnung.

Die Zonalzellen. Wahrscheinlich einen Theil der zur Commissura post. gehenden Fasern, einen Theil der feinen, longitudinalen Fasern im Hinterhorne und endogene Fasern im Hinterstrange.

Hier, wie im Vorderhorne und später im Zwischentheil, wollen wir eine Abnahme anderer Fasersysteme, als der direct beobachteten, nicht ausschliessen.

---

[1]) Vergl. HOMÉN, Taf. XXVIII Fig. 2.

Die Verkleinerung des Hinterhorns erstreckt sich in den verschiedenen Versuchen verschieden hoch, in den Versuchen III, IV und V bis in SC I, im Versuch I bis zum SC V und im Versuch II nur bis zum SC VII. Die grösste Alteration ist im SC VI zu beobachten, wo das Genu am öftesten ausgetilgt ist und die näher aneinander gedrängten, mittleren Wurzelfasern einen prägnant geraden Verlauf haben. Aber auch abwärts erstreckt sich die Verschmälerung ein Segment unter den Plexus in den Versuchen I und V.

Wir wenden uns jetzt zum Zwischentheil und finden hier eine Verminderung und einen Faserschwund. Die Reduction erstreckt sich verschieden hoch, im Versuch V bis zum SC III, und umfasst (ausser im Versuch I) auch SD II. Betreffs der Zellen können wir nichts sagen. Folgende Fasersysteme sind alterirt:

Durchziehende Reflexcollateralen. Wahrscheinlich durchziehende Fasern der Pyramidenseitenstrangbahn, welche für das gleichseitige Vorderhorn bestimmt sind.

In Bezug auf das Gowers'sche Bündel weisen wir auf die Alterationen im Vorderhorne hin.

Wir wollen die Veränderungen im Seitenhorne näher betrachten. Beim Durchlesen sowohl der normal anatomischen als der pathologischen Literatur finden wir bald, wie wenig beachtet das Seitenhorn ist.

Ehe wir auf die von uns beobachteten Alterationen eingehen, wollen wir einen das Seitenhorn betreffenden Umstand hervorheben.

Mustern wir Schnitte vom obersten Dorsal- und untersten Cervicaltheile, so sehen wir, dass, nachdem der erste Dorsalnerv — der an Grösse den zweiten weit übertrifft und der letzte ist, welcher an der Bildung des Brachialplexus theilnimmt — in das Rückenmark eingetreten ist, der Zwischentheil und das Vorderhorn anschwellen, um den zahlreichen Vorderwurzelzellen Raum zu bereiten. Gleich unterhalb dieser Stelle aber, und schon in der Höhe des Eintritts der caudalen Wurzelbündel des ersten Dorsalnerven, zieht sich das Seitenhorn in eine selbständige Bildung aus und erreicht in den obersten Dorsalsegmenten seine grösste Entwicklung. Caudalwärts reicht das Horn bis zum unteren Theile des dreizehnten Dorsal- oder bisweilen bis zum obersten Theile des ersten Lumbalsegments.

Die Zellen des Seitenhorns beim Hunde unterscheiden sich in nichts, weder nach der Form noch nach der Gruppirung, von den von Waldeyer und Ziehen bei Gorilla und Menschen beschriebenen.

Bei unseren Versuchen haben wir in Bezug auf das Seitenhorn kurz Folgendes wahrgenommen: Das Horn ist auf der geschnittenen Seite im unteren Theile des SD I und in SD II schmäler und endet spitzer, scheint dorso-lateralwärts mehr ausgezogen und hat an Weigert-Präparaten helleres Aussehen. Die helle Farbe erstreckt sich oft wie eine breite Strasse in der Richtung auf den Centralkanal zu, parallel mit

den grossen Faserbündeln, die das Horn radiär durchziehen und die wir vermindert gefunden haben. Die Seitenhornzellen sind niemals alterirt gewesen.

Woher kommen die Formveränderungen und die Faserreduction im Horne? Sie sind nicht von den Seitenhornzellen bedingt, da wir sie nicht alterirt gesehen haben. Mustern wir aber unsere Präparate, so sehen wir, dass da, wo das Seitenhorn seine Form verloren hat, das Vorderhorn und vor Allem — was zu bemerken ist — der Zwischentheil verkleinert sind, was zur Folge hat, dass das Seitenhorn weiter dorsolateral aus der grauen Substanz hervorzustehen scheint (vergl. hiermit Fig. 1 in Marinesco's Amputationsfall II).

Schwieriger aber ist es zu entscheiden, welche Fasern verschwunden sind. Ziehen hebt folgende von derselben Seite des Rückenmarks kommende durchziehende Fasern im Horne hervor: Seitenstrangfasern und Seitenstrangcollateralen, welche zum Vorder- und Hinterhorne ziehen, und andrerseits Strangzellenfasern des Hinterhorns, zum Theil auch des Vorderhorns, die zum Seitenstrang ziehen. Nach Flechsig sollen auch Hinterwurzelfasern das Horn durchlaufen. Wenn solche überhaupt vorkommen, so sind sie doch nicht in so grosser Anzahl zu finden, dass eine Reduction derselben die häufig beobachtete helle Strasse bilden könnte. Es scheint uns ziemlich sicher, dass wir es hier mit Strangzellenfasern zu thun haben, ob vom Vorder- oder vom Hinterhorne, ist unmöglich zu entscheiden.

Die Autoren erwähnen wenig von pathologischen Veränderungen der Seitenhörner. Vergebens haben wir eine Anzahl veröffentlichter Fälle von Amputationen der Ober- oder Vorderextremität sowie von Wurzel- und Querläsionen, die den oberen Dorsal- und untersten Cervicaltheil getroffen hatten, durchgangen (Déjerine und Thomas, Heymann, Daxenberger, Déjerine und Sottas, Souques, Bruns, Sottas, Pfeiffer, v. Monakow u. A.).

Nur Fürstner und Jacobsohn haben Fälle mit Veränderungen im Seitenhorne veröffentlicht.

Fürstner hat bei der progressiven Paralyse Alterationen im Seitenhorne, im oberen Brust- und unteren Halsmark gefunden und stellt diese Alterationen in Zusammenhang mit Erkrankungen im Gebiete der Pyramidenseitenstrangbahn. Seine Beschreibungen von den Formveränderungen des Seitenhorns entsprechen ganz den unserigen. Fürstner sagt: „Einmal ist der Querdurchmesser des Seitenhorns geringer und ausserdem hat es eine zugespitztere, speerförmige Configuration, während es auf der anderen Seite breiter, gewölbter erscheint.“ Weiter hat er gefunden, dass die Nervenfasern, die das Seitenhorn der Länge nach durchziehen, zuerst schwinden; später erhalten die Ganglienzellen und die Zwischensubstanz ein verändertes Aussehen.

Einen Schwund der Zellen scheint FÜRSTNER nicht beobachtet zu haben.

In dem Falle JACOBSOHN's war der ganze hintere Plexus brachialis durch eine carcinomatöse Geschwulst zur Degeneration gebracht. Auf der Grenze zwischen dem Hals- und Dorsalmark fand er die Zellen des gleichseitigen Seitenhorns hochgradig verändert, ob auch auf der contralateralen Seite, ist fraglich, und er behauptet, dass die Seitenhornzellen an der Grenze zwischen Hals- und Brustmark das sog. Centrum ciliospinale (BUDGE) darstellen.

Das ist Alles, was die pathologische Literatur in dieser Hinsicht erwähnt.

ZIEHEN vermutet, dass die Zellen des Seitenhorns zum sensiblen System gehören, FÜRSTNER fand Alterationen derselben im Zusammenhang mit Degenerationen im motorischen System und JACOBSOHN stellt das Seitenhorn in ein gewisses Verhältniss zum sympathischen System.

Wir wollen unsere Befunde noch einmal hervorheben:

Die Seitenhornzellen haben wir niemals alterirt gesehen.

Die Formveränderungen des Horns hangen hauptsächlich von der Atrophie des Zwischentheils und Vorderhorns ab.

Die reducirten Fasern sind wahrscheinlich Strangzellenfasern, ob vom Vorder- oder vom Hinterhorne, ist nicht möglich zu entscheiden.

Die motorischen Kerne.

In welchen Segmenten sind die motorischen Kerne der von uns untersuchten Nerven zu finden? In welchem Verhältnisse stehen die spinalen Nerven zu den verschiedenen Gruppen der Vorderwurzelzellen? Nach diesem Schema wollen wir hier unsere Befunde zusammenfassen.

Der Ulnariskern befindet sich im siebenten und achten Cervical-, sowie im ersten Dorsalsegmente (Versuch I, II, VII, VIII).

Der Medianuskern ist im siebenten und achten Cervical-, sowie im ersten Dorsalsegmente gelegen (Versuch III, IV, IX). In einem Falle (Versuch X) liess sich der Kern nicht weiter als bis zum achten Cervicalsegmente verfolgen, und wir haben es hier wahrscheinlich mit einer individuellen Variation zu thun.

Der Radialiskern liegt im sechsten, siebenten und achten Cervical- und im ersten Dorsalsegmente (Versuch V, XI, XII). Im Versuch VI konnten das achte Cervical- und das erste Dorsalsegment nicht untersucht werden, höher oben aber ergab das Zählen Verringerung der Zahl der Vorderwurzelzellen im sechsten und siebenten Cervicalsegmente. Der Versuch stimmt also mit den drei ersterwähnten überein, was die Ausdehnung des Kerns cerebralwärts betrifft.

Der **Tibialiskern**[1]) befindet sich im vierten, fünften, sechsten und siebenten Lumbalsegmente, sowie im ersten Sacralsegmente.

Der **Peroneuskern** liegt im fünften, sechsten und siebenten Lumbalsegmente und im ersten und zweiten Sacralsegmente.

Der Controle wegen untersuchten wir einen Fall von Ischiadicusresection. A priori konnten wir annehmen, dass der Befund in diesem Falle mit den zusammengelegten Befunden bei Resection der NN. tibialis und peroneus gleich sei, was auch der Fall war.

Der **Ischiadicuskern** ist im vierten, fünften, sechsten und siebenten Lumbal- und im ersten und zweiten Sacralsegmente gelegen.

Der **Cruraliskern** befindet sich im dritten, vierten und fünften Lumbalsegmente.

Der **Obturatoriuskern** liegt im vierten, fünften und sechsten Lumbalsegmente.

Der Kern eines bestimmten N. **thoracicus** liegt innerhalb des dem Nerven entsprechenden Segmentes.

Wir haben nur einen einzigen Dorsalnerven, den sechsten, untersucht; es ist aber wohl anzunehmen, dass sich die anderen in dieser Hinsicht ebenso verhalten.

Die Kerne der beiden letzterwähnten Nerven sind nur mit Hülfe der Nissl'schen Methode untersucht.

In unseren Versuchen I—VI haben wir sowohl die dorso-laterale Gruppe — und diese am meisten — als die übrigen, mit Ausnahme der ventro-medialen, reducirt gefunden. Die Versuche nach der Nissl-schen Methode dagegen zeigen Chromatolyse in allen Gruppen, auch in der ventro-medialen. Nun muss man sich fragen, weshalb diese Gruppe in jenen Versuchen intact zu sein schien, während sie in diesen pathologische Veränderungen aufwies.

Wir müssen zunächst bedenken, was wir schon einmal hervorgehoben haben, dass die Nissl'sche Methode eine genauere Localisation im Querschnitte gestattet, als die Methode, nach welcher die Versuche I—VI gemacht wurden. Damit ein Ausfall von Zellen merkbar wird, muss eine relativ grosse Anzahl Zellen verschwunden sein. Wir nehmen jetzt auf Grund unserer eigenen Beobachtungen an, dass in jedem Schnitte die Zahl der Zellen in der ventro-medialen Gruppe durchschnittlich fünf ist und dass

[1]) Unsere Versuche über die Tibialis-, Peroneus-, Ischiadicus-, Cruralis- und Obturatoriuskerne werden in der Deutschen Zeitschrift für Nervenheilkunde 1901 Bd. 20 veröffentlicht. Wir theilen hier nur die Resultnte mit. Siehe auch: Knape. Experimentella bidrag till kännedomen om tibialis och peroneuskärnans lokalisation i ryggmärgen. Finska läkaresällskapets handlingar 1900.

von diesen fünf Zellen drei Vorderwurzelzellen sind (die Gruppe enthält ja auch Commissurzellen). Weiter müssen wir bedenken, dass jedes Segment vom Gebiete des Cervical- oder Brachialplexus das Ursprungssegment für mehrere, sagen wir nur für drei spinale Nerven ist. Daraus folgt, dass auf jeden Nerven durchschnittlich nur eine Zelle von den Vorderwurzelzellen der ventro-medialen Gruppe in jedem Schnitte kommt. Dazu kommt noch, dass beim Abschneiden eines peripheren Nerven nur ein geringer Theil der zum Nerven gehörenden motorischen Zellen verschwindet. Unter solchen Verhältnissen ist es klar, dass ein Wegfallen von Zellen aus einer so kleinen Gruppe, wie die ventro-mediale, beim Zählen an 20 Schnitten kaum merkbar wird.

Dagegen kann die Nissl'sche Methode hier ein zuverlässiges Resultat geben, besonders wenn man, wie wir es gethan haben, 50—100 Schnitte aus jedem Segmente untersucht. Infolge dieser Versuche müssen wir annehmen, dass auch die ventro-mediale Gruppe zur Bildung des motorischen Theils der resecirten Nerven beiträgt.

In den Versuchen I—VI wurden die ventro-laterale, die Mittelgruppe und die eingeschobene Gruppe zusammengezählt. Wir können folglich aus diesen Versuchen keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der eingeschobenen Gruppe ziehen. Die Nissl'schen Versuche aber zeigen, in Bezug auf Medianus, Peroneus und Tibialis, dass auch diese Gruppe, obwohl in geringem Grade, an der Bildung der motorischen Kerne betheiligt ist. Dass diese Gruppe ausschliesslich für Medianus, Peroneus und Tibialis unter den von uns untersuchten Nerven bestimmt wäre, können wir nicht annehmen. Es scheint uns weit wahrscheinlicher zu sein, dass die Gruppe an der Bildung auch der Kerne der übrigen Nerven theilnimmt, besonders wenn wir erwägen, dass die NN. medianus und tibialis Flexorennerven sind, der N. peroneus dagegen ein Extensornerv ist, was zeigt, dass die Gruppe weder ausschliesslich Flexor- noch ausschliesslich Extensorgruppe ist.

Wie oben bemerkt wurde, behauptet Collins, dass die lateralen Gruppen Flexorgruppen seien, die medialen wieder Extensorgruppen, und Marinesco theilt dem Radialiskerne eine transversale Ausdehnung zu, während, nach ihm, der ulno-mediane Kern am lateralen Rande des Horns gelegen ist. Unsere eigenen Beobachtungen, die auch Cruralis und Peroneus, Obturatorius und Tibialis umfassen, bestätigen die Annahme, dass die näher am Rande des Horns befindlichen Zellen hauptsächlich Flexorzellen, die näher an der Mitte des Horns dagegen hauptsächlich Extensorzellen sind.

Wir haben diese Qualität der Gruppen, so zu sagen, noch weiter verfolgen können.

Wenn wir die dorso-laterale Gruppe in der Cervicalanschwellung betrachten, so sehen wir sie daselbst oft in drei Unterabtheilungen getheilt, von denen zwei lateral längs dem Rande des Horns, die dritte

medial von diesen gegen die Mitte des Horns, von der Mittelgruppe mehr oder weniger scharf getrennt, liegen. Unsere Befunde in den Versuchen über die NN. ulnaris und medianus zeigen deutlich, dass diese beiden Flexornerven sich hauptsächlich an die lateralen Unterabtheilungen halten, der N. radialis — der Extensornerv — dagegen vorzugsweise an die medial gelegene Unterabtheilung.

Auf Grund der Lage eines Kerns kann man also in gewissem Grade auf die Function eines Nerven schliessen. Wir sagen in gewissem Grade, denn keiner der von uns untersuchten Nerven hält sich ausschliesslich an eine einzige Gruppe. Im Gegentheil scheint jede Gruppe zu der Bildung jedes spinalen Nerven beizutragen, obgleich ein Nerv hauptsächlich in den lateralen oder in den mittleren Theilen des Horns entsteht, was von der Flexor- oder Extensornatur des Nerven abhängt.

Hieraus folgert, dass die ventro-mediale Gruppe nicht — wie Collins behauptet — ausschliesslich für die Rückenmuskulatur bestimmt ist.

Diese unsere Behauptung, dass jede in dem oder den Ursprungssegmenten eines spinalen Nerven befindliche Gruppe von Vorderwurzelzellen an der Bildung dieses Nerven theilnimmt, wird von der Angabe Marinesco's gestützt, dass er bei Resection des N. radialis chromatolytische Zellen in dem ulno-medianen Kerne gefunden habe und umgekehrt. Infolgedessen spricht er diesen Nerven ausser den Hauptkernen auch accessorische Kerne zu.

Wenn wir mit Marinesco überhaupt von accessorischen Kernen sprechen würden, so wären wir gezwungen, für einen gewissen Nerven das Dasein so vieler accessorischer Kerne, wie es Gruppen in dem Ursprungssegmente des betreffenden Nerven giebt, anzunehmen.

Von einem Nervenkern verlangen wir, dass derselbe eine anatomisch und physiologisch scharf begrenzte Gruppe von Nervenzellen (wie die Kerne einiger cerebraler Nerven es sind) sei. Von dieser Definition ausgehend, wollen wir die von uns gefundenen Kerne in anatomischer Hinsicht näher prüfen.

Dass diese keine anatomisch wohl begrenzten Zellgruppen sind, geht ohne Weiteres aus unseren Versuchen hervor. Im Gegentheil liegen die motorischen Ursprungszellen der einzelnen spinalen Nerven innerhalb der verschiedenen Gruppen mehr oder weniger diffus zerstreut und die Ursprungsgebiete der verschiedenen Nerven greifen dabei ineinander ein. Die verschiedenen Gruppen von Vorderwurzelzellen bilden übrigens keine ununterbrochenen, longitudinalen Säulen, nicht einmal innerhalb eines einzigen Segments, sondern sie sind eher kleine Gruppen übereinander liegender Zellanhäufungen. Zwei spinale Nerven mit demselben oder nur theilweise demselben Ursprungssegmente wären also mit zwei nebeneinander stehenden Bäumen, deren Wurzeln ineinander geflochten sind, zu vergleichen.

Dies sahen wir schon nach den ersten Versuchen. Dass wir dessen ungeachtet die Benennung „Kern“ für einen spinalen Nerven beibehielten und sie immer noch benutzen, beruht darauf, dass dieser Name in der wissenschaftlichen Terminologie schon eingebürgert ist. Es wäre ohne Zweifel richtiger, von „motorischen Ursprungsgruppen“ zu sprechen.

Marinesco ertheilt dem Medianus und dem Ulnaris einen gemeinsamen Kern zu, worin wir ihm beistimmen können. Diese Thatsache erklärt sich auch daraus, dass der Nervus ulnaris in embryologischer Hinsicht als eine vom Nervus medianus abgespaltene Nebenbahn aufzufassen ist, wie Höfer gefunden hat.

Haben alle die verschiedenen Gruppen von Vorderwurzelzellen verschiedene Function? Wahrscheinlich, müssen wir in Bezug auf den deutlich ausgeprägten Unterschied zwischen den Flexor- und Extensorgruppen antworten.

Wir haben gezeigt, dass ein spinaler Nerv nicht ausschliesslich innerhalb einer solchen Gruppe entsteht; die Untersuchungen van Gehuchtens, Sanos u. A. scheinen eher für das Dasein von Kernen bestimmter Muskelgruppen oder Muskelsegmenten als für das Dasein von Kernen einzelner spinaler Nerven zu sprechen.

Das Obenbesprochene wollen wir kurz folgendermaassen zusammenfassen:

> Die verschiedenen Gruppen von Vorderwurzelzellen haben wahrscheinlich verschiedene Functionen.
>
> Die Flexorgruppen befinden sich hauptsächlich in den lateralen Theilen, die Extensorgruppen mehr in der Mitte des Horns.
>
> Jede in dem oder den Ursprungssegmenten eines spinalen Nerven befindliche Gruppe von Vorderwurzelzellen nimmt an der Bildung dieses Nerven mehr oder weniger theil.
>
> Daraus folgert, dass, wenn wir einen Kern als eine anatomisch und physiologisch scharf begrenzte Zellgruppe auffassen — wie die Kerne einiger cerebraler Nerven es sind — die spinalen Nerven keine Kerne in diesem Sinne haben.
>
> Weiter folgt daraus, dass die ventro-mediale Gruppe nicht ausschliesslich für die Rückenmuskulatur in Anspruch genommen ist.

Wir müssen einer Bemerkung, welche gegen die Zuverlässigkeit des erhaltenen Resultats in Bezug auf die Localisation der Kerne gemacht werden könnte, hier begegnen.

Marinesco hat, im Zusammenhang mit der Lehre von der trophischen Function der Zelle, die Hypothese aufgestellt, dass die normale Function der Vorderwurzelzellen vom Reiz der Reflexcollateralen abhängig sei.

Hörte dieser Reiz auf, so müsste auch secundär das motorische Neuron erkranken.

Nun wissen wir, dass die Reflexcollateralen einer gewissen Wurzel in die Vorderhörner nicht nur in dem der Wurzel entsprechenden Segmente einziehen, sondern dass einige von ihnen auch auf- oder abwärts verlaufen. Wäre nun die Hypothese Marinesco's richtig, so würden wir Alterationen auch in Vorderwurzelzellen finden, die ober- und unterhalb der Ursprungssegmente des betreffenden Neurons liegen. Unsere Befunde entsprächen also nicht den motorischen Kernen.

Gegen Marinesco wollen wir hier zuerst anführen, dass wir im Versuch III eine Reduction der Reflexcollateralen zwei Segmente über dem motorischen Kern des betreffenden Nerven gefunden haben; und im Versuch I erstreckte sich die Verminderung auch auf ein Segment unter dem Plexus, ohne dass entsprechender Schwund der Vorderwurzelzellen nachzuweisen war.

Wir haben aber auch einen directen Versuch in dieser Hinsicht gemacht.

Versuch XIV.

Hund, 1 Monat alt, als die siebenten Lumbalwurzeln rechts dicht am Duralsacke resecirt wurden. Das Thier wurde nach 20 Tagen getödtet. Untersuchung nach der Nissl'schen Methode.

In dem zur Wurzel gehörenden Segmente waren die Vorderwurzelzellen auf der geschnittenen Seite grösstentheils verschwunden und die übrig gebliebenen chromatolytisch (Taf. XII Fig. 6). In oberhalb und unterhalb gelegenen Segmenten normale Verhältnisse.

Denselben Befund erhielten wir im Versuch XIII bei Resection des sechsten Dorsalnerven.

Aus unseren Versuchen können wir schliessen, dass ein Ausfall des Reizes der Reflexcollateralen nicht genügt, um Chromatolyse in den Vorderwurzelzellen hervorzurufen, oder richtiger, wir können nur behaupten, dass die Reflexcollateralen, die aus den Fasern einer gegebenen Wurzel hervorgehen, Chromatolyse in den Vorderwurzelzellen des nächst höher gelegenen Segments nicht zu Stande bringen können. Bei diesem Punkte wollen wir einen Augenblick verweilen.

Wir wissen, dass eine Hinterstrangfaser, während ihres aufsteigenden oder absteigenden Verlaufs, mehrere Reflexcollateralen der grauen Substanz abgiebt. Der allgemeinen Ansicht nach ist der Reiz, den ein solcher Collateralfaser ausübt, um so geringer, je weiter diese Faser von der Eintrittsstelle der Hinterwurzel in dem Rückenmark liegt; d. h. die untersten Reflexcollateralen einer aufsteigenden Hinterstrangfaser geben den grössten Reiz ab, die obersten wieder den geringsten. Ob ein Ausfall des Reizes der untersten Collateralen, die zu den von uns

lädirten, sensiblen Neuronen gehören, für sich allein Chromatolyse hervorrufen kann, war unmöglich zu entscheiden, denn wir haben ja nicht allein die Hinterwurzeln, sondern auch die Vorderwurzeln abgeschnitten; dass aber die in dem nächsten höherlegenen Segmente befindlichen Collateralen einen so starken Reiz nicht mehr ausüben können, dass durch einen Ausfall derselben Chromatolyse in den Vorderwurzelzellen entsteht, ist sicher. Doch scheint es uns kaum wahrscheinlich, dass ein Schwund der untersten Collateralen allein für sich eine solche Alteration in den entsprechenden Vorderwurzelzellen hervorruft — wenigstens keine so prägnante, wie unser Versuch es im SL VII zeigt. Denn nehmen wir an, dass der Reiz der Reflexcollateralen aufwärts stufenweise abnimmt, was ja den allgemeinen Ansichten entspricht, so müssen wir auch annehmen, dass die Veränderungen durch Ausfall des Reizes dieser Collateralen auch aufwärts stufenweise abnehmen. Wenn nun ein Schwund der Reflexcollateralen so grosse Veränderungen in den Vorderwurzelzellen, wie wir sie gefunden, hervorrufen könnte, so müssten wir erwarten, dass das nächst höhergelegene Segment wenigstens eine spärliche Chromatolyse zeigte, was jedoch nicht der Fall ist. Im Gegentheil war der Unterschied zwischen den Vorderhornzellen dieser beiden Segmente sehr schroff.

Wir suchen also den hauptsächlichen Grund der Alteration der Vorderwurzelzellen in dem gestörten trophischen Zusammenhang der verschiedenen Theile des lädirten Neurons. Wir müssen uns mit WILLE fragen, weshalb nicht die motorischen Zellen eines spinalen Nerven durch Läsion desselben alterirt werden könnten, da z. B. der Facialiskern bei Resection dieses rein motorischen Nerven es wird, wie FOREL, NISSL, DARKSCHEWITSCH, BREGMANN u. A. gezeigt haben. Damit ist nicht ausgeschlossen, dass ein Wegfall der Reflexcollateralen oder überhaupt des Reizes anderer Neurone ein beförderndes Moment bei der Entstehung der Chromatolyse sein könnte.

Die histologische Qualität der Veränderungen.

Wir wollen noch die histologische Qualität der Veränderungen unserer Versuche besprechen.

Niemals war im Rückenmark eine Spur eines degenerativen Processes zu finden, keine Gliawucherung, keine Körnchenzellen, keine Kernanhäufung, nur ein einfacher Schwund in sonst normalem Gewebe. Ob dabei die atrophirten Elemente total verschwunden waren, oder ob nur ihre Grösse vermindert war, ist schwer zu entscheiden; wahrscheinlich sind beide Processe gleichzeitig vorsichgegangen.

Das Obengesagte gilt nicht nur von den Versuchen I—VI. Wir haben auch in den Versuchen VII—XIV die Teile ober- und unterhalb

des Plexus nach MARCHI und mit Säurefuchsin untersucht, ohne Degeneration zu finden.

Wie verhalten sich die Autoren in dieser Hinsicht? Bei Amputationen fanden Einige (MARIE, REDLICH, SIBELIUS, WILLE) parenchymatöse Degenerationen, die Meisten aber (EDINGER, ERLITSKY, FRIEDLÄNDER und KRAUSE, GENZMER, HOMÉN, v. KAHLDEN, KAHLER und PICK, LEYDEN, MARINESCO, PELLIZZI u. A.) nur Atrophie. Bei Läsionen einzelner peripherer Nerven wieder sind die Befunde der Autoren mehr übereinstimmend. Sämmtliche haben nämlich Degeneration im Rückenmark gefunden (BIEDL, CASSIERER, DARKSCHEWITSCH, FEINBERG, MOSCHAEW, REDLICH, SADOWSKY, VAGNER u. A.).

Was man sogleich beim Durchlesen der Literatur über die experimentellen Läsionen einzelner Nerven bemerkt, ist, dass die Läsionsstelle im Allgemeinen so hoch ventralwärts wie möglich gelegen ist. Die meisten Autoren haben den Ischiadicus, und zwar dicht ausserhalb des Foramen ischiadicum, zu lädiren beliebt. Mehrere von den Autoren, die sich mit Veränderungen der Nerven, der Spinalganglien und des Rückenmarkes beschäftigt haben, haben den Nerven ausgerissen.

Man muss aber a priori annehmen, dass eine Zerrung der Nerven leicht Läsionen der Wurzeln an deren Eintrittstelle in das Rückenmark zu Stande bringen kann. Eine solche Zerrung entsteht natürlich, wenn man den Nerven ausreisst, oder wenn die Operation in der Nähe des Rückenmarks geschieht. Und wenn einmal mechanische Insulte die Wurzeln besonders an deren Eintrittstellen getroffen haben, so ist ein degenerativer Process der intramedullären Theile dieser Wurzeln selbstverständlich die unmittelbare Folge. Um dieses zu beweisen, haben wir folgende Versuche angestellt.

An zehn Kaninchen wurden verschiedene Nerven der vorderen und unteren Extremitäten am Cubital- oder Patellargelenk vorsichtig resecirt. Bald wurde ein, bald wurden zwei Nerven an demselben Thiere zerschnitten. Die Thiere wurden nach 14—47 Tagen getödtet. Untersuchung nach MARCHI. Keine Spur von Degeneration im Rückenmark. Später rissen wir an drei Kaninchen den Nervus medianus am Cubitalgelenk aus. Die Thiere wurden nach 21 Tagen getödtet. Untersuchung nach MARCHI. Alle drei Rückenmarke zeigten Degeneration in den intramedullären Bündeln der Vorderwurzeln und in dem gleichseitigen Hinterstrange.

Dass danach eine solche Zerrung nicht ganz ohne Bedeutung beim Erklären der Entstehung degenerativer Processe nach Amputationen sein kann, scheint uns sicher zu sein. Man braucht nur an einer Leiche den Nervus ischiadicus in der Fossa poplitea freizulegen, hier mit der einen Hand am Nerven leichte Zerrungen auszuüben und die andere Hand am Plexus ischiadicus innerhalb des Beckens zu halten, um zu bemerken, wie stark jede Zerrung hier zu fühlen ist.

Es ist behauptet worden, dass die Degeneration im Rückenmarke

auf eine aufsteigende Infection von der Schnittwunde beruhe. Dass dies der Fall sein könnte, wollen wir nicht leugnen; doch folgt nicht immer Degeneration auf Infection, denn mehrere von unseren Versuchsthieren haben die Suturen abgerissen und die Wunde inficirt, ohne dass später ein degenerativer Process im Rückenmark aufzuweisen war.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor E. A. Homén, der diese Arbeit zur Zeit seiner Studien über den Einfluss der Amputation auf das Rückenmark (veröffentlicht 1890) geplant (als deren Fortsetzung sie auch aufzufassen ist) und der sowohl meine Aufmerksamkeit auf diesen Gegenstand gelenkt, als mir mit wohlwollendem Interesse und mit Rath beigestanden und einen werthvollen Theil des Materials gütigst überlassen hat, bin ich zu tiefstem Danke verpflichtet, dem ich hiermit meinen wärmsten Ausdruck verleihe.

Ich ergreife die Gelegenheit, den Herren Docenten R. Kolster und K. Sibelius, die mir während der Arbeit mit Rath beigestanden haben, meinen besten Dank auszusprechen.

Helsingfors, im October 1900.

Literaturverzeichniss.

Auerbach, Beitrag zur Kenntniss der ascendirenden Degeneration des Rückenmarks und zur Anatomie der Kleinhirnseitenstrangbahn, Arch. f. patholog. Anat. u. Physiolgie Bd. 124.

Ballet, Lésions de la moelle et du cerveau chez un amputé, Le Progres Médical 1897.

Barbacci, Die secundären, systematischen, aufsteigenden Degenerationen des Rückenmarks, Centralbl. f. allg. Pathol. u. patholog. Anat. 1891.

Beyer, Experimenteller Beitrag zur secundären Degeneration der Pyramidenbahnen, Dissert. Jena 1894.

Biedl, Ueber das histologische Verhalten der peripheren Nerven und ihrer Centren nach der Durchschneidung, Wien. klin. Wochenschr. 1897.

Bruns, Ueber einen Fall totaler traumatischer Zerstörung des Rückenmarkes an der Grenze zwischen Hals- und Dorsalmark. Arch. f. Psychiatrie 1893.

de Buck et van Gehuchten, Les localisations des cellules chromatolysées dans les cornes antérieures de la moelle humaine, Ref. Revue Neurolog. 1898.

Cassierer. Veränderungen der Spinalganglien nach Durchschneidung der peripheren Nerven, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde 1898.

Collins, A contribution to the arrangement and functions of the cells of the cervical spinal cord, Medic. Journal. New York 1894.

Darkschewitsch, Ueber die Veränderungen in dem centralen Abschnitt eines motorischen Nerven bei Verletzung des peripheren Abschnittes, Neurol. Centralbl. 1892.

Darkschewitsch u. Thichanow. Zur Frage von den pathologisch-anatomischen Veränderungen bei peripherer Facialislähmung nicht specifischen Ursprungs, Neurol. Centralbl. 1893.

DAXENBERGER, Ueber einen Fall von chronischer Compression des Halsmarks mit besonderer Berücksichtigung der secundären, absteigenden Degenerationen. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde 1893.
DÉJERINE et SOTTAS, Dégénerescence ascendente dans les cordons antérieurs et latéraux de la moelle, Séances et mémoires de la société de Biologie 1895.
DÉJERINE et THOMAS, Contribution à l'étude du trajet intramédullarie des racines postérieures dans la région cervicale et dorsale supérieure de la moelle épinière. Soc. de Biolog. 1896.
EDINGER, Rückenmark und Gehirn in einem Falle von angeborenem Mangel eines Vorderarms. Arch. f. patholog. Anat. u. Physiol. 1882.
ERLITSKY, Ueber die Veränderungen im Rückenmarke bei amputirten Hunden, St. Petersburger med. Wochenschrift 1880.
FEINBERG, Myelopathia postneuritica, Zeitschr. f. klin. Med. 1894.
FRIEDLÄNDER u. KRAUSE, Ueber Veränderungen der Nerven und des Rückenmarks. nach Amputationen, Fortschritte der Medicin 1886.
FOREL, Einige neue anatomische Betrachtungen und Ergebnisse, Arch. f. Psychiatrie 1887.
FÜRSTNER, Ueber Veränderungen der grauen Substanz des Rückenmarkes bei Erkrankung der Seitenstränge, Neurol. Centralbl. 1889.
VAN GEHUCHTEN et DE BUCK, Contribution à l'étude des localisations des noyaux moteurs dans la moelle lombo-sacrée, Rev. Neurol. 1898.
GENZMER, Veränderungen im Rückenmarke eines Amputirten, Arch. f. path. Anat. u. Physiol. 1876.
GOLDSCHEIDER u. FLATAU, Normale und pathologische Anatomie der Nervenzellen, Berlin 1898.
HEYMANN, Beiträge zur pathologischen Anatomie der Rückenmarkscompressionen, Virch. Arch. Bd. 149.
HÖFER, Vergleichend-anatomische Studien über die Nerven des Armes und der Hand bei den Affen und dem Menschen, Inaug.-Dissert. München 1892.
HOMÉN, Veränderungen des Nervensystems nach Amputationen, Beiträge zur pathol. Anat. u. allgem. Pathologie 1890.
JACOBSOHN, Ueber Veränderungen im Rückenmark nach peripherischer Lähmung, zugleich ein Beitrag zur Localisation des Centrum ciliospinale und zur Pathologie der Tabes dorsalis, Zeitschr. f. klin. Medicin 1899.
V. KAHLDEN, Ueber Entzündung und Atrophie der Vorderhörner des Rückenmarks, Beiträge zur path. Anat. und zur allgem. Pathologie 1893.
KAHLER u. PICK, Weitere Beiträge zur Pathologie und pathologischen Anatomie des Centralnervensystems, Arch. f. Psychiatrie 1880.
—, Experimentelle Untersuchungen über die motorischen Kerne einiger spinaler Nerven der hinteren Extremität beim Hunde, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde 1901 Bd. 20.
KNAPE, Experimentella bidrag till kännedomen om tibialis-och peroneuskärnornas lokalisation ryggmärigen, Finska läkaresällskapes handlingar 1900.
LEYDEN, Klinik der Rückenmarkskrankheiten 1874.
MARIE, Leçons sur les maladies de la moelle, Paris 1892.
MARINESCO, Ueber Veränderungen der Nerven und des Rückenmarks nach Amputationen, ein Beitrag zur Nerventrophik, Centralbl. f. Nervenheilkunde 1892.
—, Ueber die durch Amputation hervorgerufenen Veränderungen der Nerven und des Rückenmarks, Berliner klin. Wochenschr. 1892.
—, Nouvelles recherches sur les lésions des centres nerveux consécutifs à l'arrachement des nerfs, Bullet. et mémoires de la Soc. méd. des Hôpitaux de Paris 1898.
—, Sur un nouveau cas de polynévrite avec lésions de réaction à distance dans la moelle épinière, Séances et mémoires de la Soc. de biologie 1896.
—, Veränderungen der Nervencentren nach Ausreissung der Nerven mit einigen Erwägungen betreffs ihrer Natur, Neurol. Centralbl. 1898.
—, Contribution à l'étude des localisations des noyaux moteurs dans la moelle épinière, Rev. Neurol. 1898.
MARCHI et ALGERI, Sulle degenerazioni discendenti consecutive a lesioni della corteccia cerebrale, Ref. Neurol. Centralblatt 1886.
V. MONAKOW, Ueber die secundären Veränderungen im Rückenmark nach altem Defect eines Plexus brachialis beim Menschen, Neurol. Centralbl. 1898.
MOSCHAEW, Zur Frage über ascendirende Veränderungen im Rückenmarksnerven nach Läsion seiner peripheren Theile, Neurol. Centralbl. 1893.
NISSL, Ueber die Veränderungen der Ganglienzellen am Facialiskern des Kaninchens nach Ausreissung der Nerven, Allgemeine Zeitschrift f. Psychiatrie 1892.

NISSL, Mittheilungen zur Anatomie der Nervenzelle, Allgemeine Zeitschr. f. Psychiatrie 1894.
PELLIZZI, Sur les modifications, qui surviennent dans la moelle épinière des amputés, Arch. ital. de Biologie Tome XVIII, Ref. Neurol. Centralbl. 1892.
PFEIFFER, Zwei Fälle von Lähmung der unteren Wurzeln des Plexus brachialis, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde 1891.
REDLICH, Ueber die anatomischen Folgeerscheinungen ausgedehnter Exstirpationen der motorischen Rindencentren bei der Katze, Neurol. Centralbl. 1897.
—, Die Pathologie der tabetischen Hinterstrangerkrankungen 1897.
—, Zur Kenntniss der Rückenmarksveränderungen nach Amputationen, Centralbl. f. Nervenheilkunde 1893.
SADOWSKY, Nevrite expérimentale par compression et lésions consécutives des centres nerveux, Séances et mémoires de la Soc. de Biologie 1896.
SANO, Les localisations motrices, Journal de Neurol. 1897 Ref. Rev. Neurol. 1897.
SOUQUES, Dégéneration ascendente du faisceau de Burdach et du faisceau cunéiforme, Séances et mémoires de la Soc. de Biologie 1895.
SCHIEFFERDECKER, Ueber Regeneration, Degeneration und Architectur des Rückenmarkes, Arch f. path. Anat. u. Physiologie Bd. 67.
SCHULTZE, Beitrag zur Lehre von der secundären Degeneration im Rückenmarke, Arch. f. Psychiatrie 1883.
SIBELIUS, Till kännedomen om de efter amputationer uppkommande förändringarna i nervsystemet med speciell hänsyn till de spino-cutana neuronerna, Finska läkaresällskapets handlingar 1897.
SOTTAS, Sur l'état de la moelle épinière dans deux cas de compression des racines postérieures, Séances et mémoires de la Soc. de Biologie 1893.
STIEDA, Studien über das centrale Nervensystem der Wirbelthiere, Zeitschr. f. wissenschaftliche Zoologie 1870.
VAGNER, Zur Anatomie des Rückenmarkes und der Medulla oblongata, Centralbl. f. Nervenheilkunde 1886.
WALDEYER, Das Gorilla-Rückenmark, Berlin 1889.
WILLE, Ueber secundäre Veränderungen im Rückenmark nach Oberarmexarticulationen, Arch. f. Psychiatrie 1895.
ZIEHEN, Makroskopische und mikroskopische Anatomie des Rückenmarks, Jena 1899.

Erklärungen der Abbildungen.

Tafel XII.

Fig. 1. Querschnitt des Rückenmarks in der Höhe des achten Cervicalsegments bei einem Hunde, 1 Jahr 11 1/2 Monate nach Resection des rechten Nervus ulnaris getödtet. Das rechte Hinterhorn spitzer, Genu corn. post. stumpfer, nicht so hervorstehend.

Fig. 2. Querschnitt des Rückenmarks in der Höhe des siebenten Cervicalsegments bei einem Hunde, 4 Jahre 4 1/2 Monate nach Resection des rechten Nervus ulnaris getödtet. Rechter Hinterstrang atrophirt. Die grösste Atrophie scheint in *a*, wo das Sept. med. post. eine kleine Einbuchtung macht, gelegen zu sein. Die mittlere Abtheilung der Hinterwurzelfasern und die Reflexcollateralen rechts vermindert.

Fig. 3. *a* Rechtes Hinterhorn aus dem siebenten Cervicalsegmente desselben Hundes wie Fig. 1. Das ganze Horn schmäler als das linke Horn (*b*). Die Reflexcollateralen und die mittlere Abtheilung der Hinterwurzelfasern atrophirt. Die letzteren zeigen einen auffallend geraden Verlauf. Färbung nach WEIGERT.

Fig. 4. *A* Querschnitt des Rückenmarks in der Höhe des zweiten Dorsalsegments desselben Thieres wie Fig. 2. Das rechte Seitenhorn (*a*) spitzer und von hellerer Farbe als das linke. Die helle Partie erstreckt sich wie eine Strasse gegen den Zwischentheil. Färbung nach WEIGERT-PAL. *Ba* Das rechte Seitenhorn in stärkerer Vergrösserung.

Fig. 5. Chromatolytische Vorderwurzelzellen des Hundes.

Fig. 6. Querschnitt des Rückenmarks in der Höhe des siebenten Cervicalsegments bei einem Hunde, 20 Tage nach dem Durchschneiden der siebenten rechten Lumbalwurzel getödtet. Die rechte Seite weist nur wenige Vorderwurzelzellen auf. Färbung mit Methylenblau.

XII.

Ueber Blutdegeneration und Regeneration.

Von

Dr. med. R. Heinz,
Privatdocent.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Erlangen.

Hierzu Tafel XIII—XV und 8 Curven im Text.

Die grossartigsten Blutzerstörungen, die man experimentell am Thier erzeugen bezw. beim Menschen gelegentlich beobachten kann, werden durch gewisse chemische Gifte, insbesondere durch Phenylhydrazin und dessen Derivate, hervorgerufen. Diese Blutgifte bewirken, wie ich zuerst nachwies[1]), intensive morphologische Veränderungen der rothen Blutkörperchen, die von den, bisher aus der menschlichen bezw. experimentellen Pathologie bekannten, durchaus verschieden sind. Es entsteht nämlich in jedem einzelnen rothen Blutkörperchen ein (oder mehrere) kleines, rundes, ovales oder zackiges Körnchen, das durch seine starke Lichtbrechung schon im ungefärbten, ohne jeden Zusatz eines Reagens angefertigten, Präparate vollkommen deutlich hervortritt. Noch prägnanter wird das Bild, wenn man zu dem veränderten Blut Methylviolett-Kochsalzlösung zusetzt: Das Körnchen färbt sich intensiv blau, und hebt sich nun auf das Deutlichste von der gelben Blutscheibe ab. Die starke Affinität zu dem Farbstoff weist darauf hin, dass das Körnchen abgestorbenes Protoplasma darstellt. Wir haben es also hier mit einer eigenthümlichen partiellen Nekrose der Säugethier-Erythrocyten zu thun: ein bestimmter kleiner Theil der Blutscheibe stirbt ab, während der Rest functionsfähig bleibt, d. h. der Uebertragung des Luftsauerstoffes auf die Gewebe weiter dient. Allerdings nur auf eine kurze Zeit: denn

---

[1]) Virchow's Archiv Bd. 122 p. 112.

sämmtliche veränderte Blutkörperchen gehen, wie die Beobachtung lehrt, innerhalb weniger Tage zu Grunde. Die dem Untergange geweihten Blutkörperchen sind nun, wegen der Affinität der „Körnchen“ zu den Anilinfarben, auch innerhalb der Gewebe leicht zu erkennen. Es musste deshalb möglich sein, ihre Schicksale zu verfolgen: zu beobachten, in welcher Zeit sie aus dem strömenden Blute verschwinden, in welcher Weise und zu welchen Endproducten sie weiter verwandelt, und in welchen Organen diese Endproducte abgelagert werden. — Jedem grösseren Verlust von Blutkörperchen folgt bekanntlich unmittelbar gesteigerte Neubildung, die das Deficit zu ersetzen sucht. Die neugebildeten, normalen, rothen Blutkörperchen heben sich nun von den veränderten, untergehenden, deutlich ab; es war daher möglich, mittels der Thoma-Zeiss'schen Zählkammer (namentlich, wenn man Methylviolett-Kochsalzlösung als Mischflüssigkeit benutzte) genau zahlenmässig festzustellen, wann die Ersatzbildung beginnt, wie viel Erythrocyten pro Tag neu gebildet werden, und in welcher Zeit die ursprüngliche Blutkörperchenzahl wieder erreicht ist. Es wurde dabei auf die besonderen morphologischen Eigenschaften der neugebildeten, jungen Erythrocyten geachtet, und schliesslich wurden die Organe, in denen die Regeneration der rothen Blutkörperchen stattfindet, einer genauen histologischen Untersuchung unterzogen. Diese Untersuchungen wurden auf sämmtliche fünf Wirbelthierklassen ausgedehnt; d. h. es wurden die morphologischen Veränderungen der rothen Blutkörperchen, die Schicksale der veränderten, und die Regeneration neuer Erythrocyten beim Kaninchen, beim Huhn, bei der Eidechse, beim Frosch und beim Karpfen studirt.

Die Arbeit zerfällt in drei Theile. — In dem ersten werden die morphologischen Veränderungen der rothen Blutkörperchen der verschiedenen Thierklassen durch verschiedene Gifte beschrieben; im zweiten Theil soll der Untergang der rothen Blutkörperchen und das Schicksal ihrer Degenerationsproducte in den verschiedenen Organen verfolgt, und im dritten Theil die Regeneration der rothen Blutkörperchen und das Verhalten der für dieselbe in Betracht kommenden Organe geschildert werden.

I. Theil. Ueber morphologische Veränderungen der rothen Blutkörperchen bei den fünf Wirbelthierklassen.

In meiner Arbeit: „Ueber morphologische Veränderungen der rothen Blutkörperchen“. Virchow's Archiv Bd. 122, hatte ich zwei Categorieen von Blutgiften, die rothe Blutkörperchen morphologisch verändern, aufgestellt: erstens solche, die in den Erythrocyten des **Warmblüters**

(Kaninchen, Hund, Mensch) kornartige Ausscheidungen, die sich mit Anilinfarben intensiv färben, hervorbringen, zweitens solche, die in dem rothen Blutkörperchen des Kaltblüters (Frosch) farblose Protoplasmakugeln, die wie Vacuolen ausschauen, und auch im gefärbten Präparat nicht oder nur schwach gefärbt erscheinen, entstehen lassen. Zu der ersten Categorie gehören Phenylhydrazin und Phenylhydrazinderivate, zu der zweiten Ammoniak und Ammoniakderivate (im weitesten Sinn): Chlorammonium, Hydrazin, Methylamin, Dimethylamin, Trimethylamin, Diamine, Amidine, Benzylamin, Piperidin, Benzamidin etc. etc. — Keiner der zur zweiter Categorie gehörigen Körper bewirkt deutliche morphologische Veränderungen an den rothen Blutkörperchen des Warmblüters. Ich kam daher zu der Annahme, dass jene auffallenden Veränderungen an den Warmblüter-Erythrocyten geradezu charakteristisch für Phenylhydrazinabkömmlinge seien, — und in der That sind durch keinen anderen Körper jene Veränderungen so rasch und intensiv hervorzurufen. — Indessen sind analoge Blutveränderungen auch für andere Blutgifte beschrieben worden. Huber [1]) berichtet, bei Vergiftung mit Dinitrobenzol morphologische Veränderungen der rothen Blutkörperchen gefunden zu haben, die nach seiner Beschreibung und seinen Abbildungen den von mir gesehenen durchaus analog sind. Ehrlich [2]) giebt an, dass dieselben Veränderungen bei einer Anzahl anderer Blutgifte ebenfalls vorkämen. — Andrerseits sind morphologische Veränderungen an den rothen Blutkörperchen vermisst — oder wahrscheinlicher übersehen — worden, wo sie nach meinen neueren Erfahrungen mit Sicherheit zu erwarten waren. So fanden Hirsch und Edel [3]) bei Vergiftung mit Phenylhydroxylamin (neben Methämoglobinbildung) „nur eine geringgradige Veränderung der rothen Blutkörperchen“, die in einer „Verminderung des Hämoglobingehaltes“ bestand, und „keine irgendwie auffallende Poikilocytose“. Auch Lewin [4]) fand bei Phenylhydroxylamin-Vergiftung keine „Destruction der rothen Blutkörperchen“. — Ehlich und Lindenthal [5]) beschreiben bei einer protrahirten Nitrobenzolvergiftung als gelegentliche Beobachtung: „in einzelnen Erythrocyten mit Eosin dunkler tingirte Flecken, welche theils in der Mitte gelagert, theils randständig sind“, — sie haben also offenbar den, von mir

---

[1]) Huber, Beiträge zur Giftwirkung des Dinitrobenzols, Virchow's Archiv Bd. 126 p. 241.

[2]) Ehrlich und Lazarus, Die Anämie, Wien 1898.

[3]) Hirsch und Edel, Ueber eine Phenylhydroxylaminvergiftung beim Menschen, Berl. klin. Woch. 1895 Nr. 41.

[4]) Lewin, Die Wirkungen des Phenylhydroxylamins, Archiv f. exper. Pharmakologie Bd. 35 p. 400.

[5]) Ehlich und Lindenthal, Eigenthümlicher Blutbefund bei einem Fall von protrahirter Nitrobenzolvergiftung, Zeitschrift für klin. Medicin Bd. 30 p. 427.

beschriebenen, ganz analoge Veränderungen gesehen, legen aber diesem, nur einmal, am sechsten Tage der Vergiftung erhobenen, Befund keine grössere Bedeutung bei, denn später heisst es (l. c. p. 443): „Auffallend ist, dass zu einer Zeit, wo im Blut schon sehr eingreifende, mit dem blossen Auge sichtbare, und chemische Veränderungen bestanden (Methämoglobinbildung etc.) mikroskopisch nichts Anderes als geringe Grössenunterschiede bei den Erythrocyten gefunden wurden.“ — In diesem letzten Falle dürfte an dem Uebersehen jener Veränderungen wohl die Art der Untersuchung die Schuld tragen. Es sei nämlich an dieser Stelle für alle folgenden Untersuchungen betont, dass zur Erhebung von Veränderungen an den rothen Blutkörperchen die Untersuchung des frischen Blutes absolut nothwendig, und durch die Ehrlich'sche Fixirung und Färbung des angetrockneten Präparates wohl zu ergänzen, aber nie zu ersetzen ist.[1]) Ein geübter Beobachter, der die Ehrlich'sche Methode vollständig beherrscht, wird wohl die Veränderungen, die er am frischen Blute constatirt, auch am fixirten und gefärbten Präparate wiedererkennen. Bei einseitiger Verwendung jener Methode dagegen, d. h. bei Unterlassung der Untersuchung des frischen Blutes, ist die Gefahr des Uebersehens jener Veränderungen gegeben. Dies erklärt, weshalb Hirsch und Ehrlich die „Körnchenbildung“ an den rothen Blutkörperchen nur zufällig und gleichsam nebenher beobachteten, während nach meinen, später mitzutheilenden Ergebnissen bei Nitrobenzolvergiftung im frischen Präparat sich sämmtliche rothe Blutkörperchen typisch verändert zeigen.

Die Untersuchung des frischen Blutes hat unter gewissen Cautelen zu erfolgen. Nur solches Blut ist zu verwenden, das in einem kräftigen Tropfen aus der angeschnittenen Stelle hervortritt. Blut, das mühsam und langsam hervorsickert, ist nicht zu verwenden, weil durch die Berührung mit Luft Eintrocknung, Stechapfelbildung etc. eintritt. Wenn die Zahl der rothen Blutkörperchen bestimmt werden soll, darf das Hervortreten des Blutstropfens nicht durch Herauspressen befördert werden, weil damit zugleich Gewebssaft sich dem Blute beimischt, wodurch die Zahlenverhältnisse der rothen Blutkörperchen verändert werden. Nadeln sind zur Gewinnung eines ausreichenden Blutstropfens viel weniger geeignet als schneidende Instrumente: Einstechen eines schmalen Messerchens in die Fingerbeere beim Menschen, ein flacher Scheerenschnitt am Ohr des Kaninchens oder Aehnliches. — Für die Untersuchung des frischen Blutes ist jede Zusatzflüssigkeit zu vermeiden, weil wir eben keine besitzen, die die Blutkörperchen in keiner Weise verändert. Ich entnehme mit dem Rande des Deckglases einen kleinen Tropfen Blut und schiebe das Deckglas, ohne Anwendung von Druck, seitlich auf

---

[1]) Dieselbe Forderung der Untersuchung des frischen Blutes stellen — mit Recht — Israël und Pappenheim für die Untersuchung der embryonalen, kernhaltigen, rothen Blutkörperchen auf (Israël und Pappenheim, Ueber die Entkernung der Säugethiererythroblasten, Virchow's Archiv Bd. 158 p. 419).

den Objectträger hinauf. Das Blut vertheilt sich dann in dünner Schicht zwischen Deckglas und Objectträger. Die Blutkörperchen sind von unverändertem Plasma umgeben; in der Mitte des Präparates sind sie genügend vor Austrocknung geschützt, und erhalten sich eine Zeit lang unverändert, sodass man sie beobachten, messen und zeichnen kann.

Die nachstehenden Untersuchungen haben ihren Ausgang genommen von dem **p-Amidobenzoesäureäthyläther.** Es war a priori durchaus nicht zu erwarten, dass dieser relativ einfache Körper, ein nahes Derivat der ganz ungiftigen Benzoesäure, ein Blutgift darstellen würde, das die rothen Blutkörperchen nach Art des Phenylhydrazins verändert. Und doch ist der p-Amidobenzoesäureäthyläther ein intensives Blutgift, und zwar kann er als ein Typus von solchen Giften gelten, die — ohne sonstige Giftwirkungen zu äussern, — charakteristische morphologische Veränderungen sämmtlicher rother Blutkörperchen herbeiführen. Nach seiner Wirkungsweise am Thier scheint der p-Amidobenzoesäureester auf den ersten Blick ein ganz indifferenter Körper zu sein. In Dosen von 1—3 g einem Kaninchen gegeben, erzeugt er keine bemerkbaren Symptome: weder Betäubung noch Erregung, keine Veränderung an Athmung oder Herzschlag, kurz anscheinend keinerlei Störung des normalen Verhaltens. Untersucht man jedoch nach 24 Stunden das Blut, so findet man folgende charakteristische Veränderungen: Die rothen Blutkörperchen bilden zunächst nicht, wie normale, Geldrollen, sondern liegen gleichmässig im Gesichtsfeld vertheilt. Jedes einzelne der rothen Blutkörperchen besitzt in seinem Inneren ein differentes, körnchenartiges, stark lichtbrechendes Gebilde. Dasselbe zeigt bei Untersuchung des frischen Blutes gezackte Conturen, während es nach Zusatz von 0.6 % Kochsalzlösung — offenbar durch Quellung — eine kugelige Gestalt annimmt. Jenes zackige Gebilde sitzt bald im Inneren des rothen Blutkörperchens, bald an der Peripherie, bald ragt es über die Contur des Erythrocyten heraus. Es kann sich von der Oberfläche des letzteren immer mehr abheben und erscheint dann wie ein kegel- oder keulenförmiges Anhängsel, das nur durch einen dünnen Protoplasmafaden mit dem Blutkörperchen verbunden ist. Diese Verbindung kann reissen, und jene Gebilde schwimmen dann, von einem kleinen Rest Protoplasma umgeben, frei herum. Sie zeigen, sowohl frei, wie im Inneren der rothen Blutkörperchen, mehr oder minder lebhafte Molecularbewegung. Sie enthalten Hämoglobin. Dies zeigt sich namentlich, wenn der Erythrocyt zum Schatten geworden ist; es hebt sich dann das gelbliche, stark lichtbrechende Gebilde von dem blassen, ungefärbten Stroma deutlich ab.

Fig. 1 b Taf. XIII zeigt die geschilderten Veränderungen. Dieselben sind sehr prägnant. Sie können nur übersehen werden, wenn man zu ungeeigneter Zeit untersucht, z. B. zu zeitig (nach 2, 4, 6, 8 Stunden), ehe noch die Veränderungen sich ausgebildet haben, oder wenn man die

Untersuchung des frischen Präparates unterlässt und mangelhaft fixirte und ungeeignet gefärbte Präparate betrachtet.

Man kann jene körnchenartigen Gebilde noch deutlicher machen, wenn man zu dem frischen Blut eine Methylviolett-Kochsalzlösung (0,6%) zusetzt. (Am besten lässt man einen Tropfen Blut in ein Schälchen mit der Farblösung fallen.) Die rothen Blutkörperchen bieten dann ein Bild, wie es Figur 1 b (rechts) zeigt: In dem kugelförmig gequollenen Leib des Erythrocyten tritt ein blaugefärbtes Korn oder eine Kugel (oder keulenförmiger Ansatz etc.) auf das Deutlichste hervor. Dasselbe macht ganz den Eindruck eines, das Blutkörperchen bewohnenden, Parasiten. Durch die starke Affinität zu dem Farbstoff giebt es sich als abgestorbenes Protoplasma zu erkennen. Es handelt sich also um eine eigenthümliche Art von Nekrose der Erythrocyten, und zwar um eine partielle Nekrose: nur ein gewisser kleiner Theil des Blutkörperchens verfällt der geschilderten Umwandlung, und kann, wie wir später sehen werden, abgestossen werden, — während der übrige Theil des Blutkörperchens functionsfähig bleibt. [1])

Neben der geschilderten Veränderung der rothen Blutkörperchen finden wir keine weitere Schädigung des Blutes. Dasselbe zeigt normale Farbe, enthält kein Hämatin oder Methämoglobin. Die rothen Blutkörperchen vermögen, trotzdem jene Veränderung sich auf sämmtliche Blutkörperchen erstreckt, der Aufgabe der Sauerstoffübertragung zu genügen. Später gehen allerdings — wie wir sehen werden — die geschädigten rothen Blutkörperchen sämmtlich zu Grunde. Wir sehen dann zahlreiche Schatten mit meist randständigem Körnchen, sowie Mikrocyten und frei im Plasma umherschwimmende (mit Methylviolett sich färbende) Körnchen („Blaukörper"). Dementsprechend nimmt die Zahl der rothen Blutkörperchen im Cubikmillimeter ab, und zwar oft sehr bedeutend (z. B. von 6 Millionen auf 3 Millionen und weniger). Ueber das Schicksal der geschädigten Blutkörperchen und deren Ersatz durch neugebildete wird Theil II und III dieser Arbeit Aufschluss geben.

Die Blutgiftwirkung des p-Amidobenzoesäureesters ist von besonderem Interesse dadurch, dass in ihm ein nächster Verwandter des

[1]) Auch von Ehrlich und v. Limbeck werden diese Veränderungen als nekrotische angesehen. v. Limbeck (Wien. klin. Woch. 1893 Nr. 52) sah sie bei directem Zusatz verschiedener Gifte und hält sie nicht für specifisch für bestimmte Substanzen, sondern indentisch mit den „endoglobulären Veränderungen" Maragliano's und Castellino's (Zeitschrift f. klin. Med. XXI p. 415) beim Untergang, aus dem Gefäss entleerter, rother Blutkörperchen. Auch die Veränderungen der Froschblutkörperchen hält er für gleichartige. Die durchaus verschiedenen Degenerationsformen der Erythrocyten bei resorptiver Vergiftung durch verschiedene Gifte beweisen jedoch, dass es sich um specifische Einwirkungen handelt.

von EINHORN und HEINZ dargestellten, innerlich wie äusserlich viel angewandten Localanästheticums Orthoform gegeben ist.

NH_2	NH_2	OH
(Benzolring)	(Benzolring) OH	(Benzolring) NH_2
$COOC_2H_5$	$COOCH_3$	$COOCH_3$
p-Amidobenzoesäureäthyläther	Orthoform = p-Amido m-oxybenzoesäuremethyläther	Orthoform „neu“ = m-Amido p-oxybenzoesäuremethyläther

Orthoform, wie das ganz gleich wirkende, nur etwas handlichere, Orthoform „neu“, sind als absolut ungiftige Körper zu bezeichnen. Von p-Amidobenzoesäureäthyläther tödten 5 g (innerlich) ein Kaninchen innerhalb 2—3 Tagen durch Blutdissolution. 1 g bewirkt noch typische Veränderung sämmtlicher rother Blutkörperchen. Von Orthoform „alt“ wie „neu“ wurden Kaninchen je 6 g gegeben, ohne irgend welche Symptome, speciell ohne Veränderung der Erythrocyten, hervorzurufen. Am Menschen ist das Orthoform in oft riesigen Dosen angewandt worden, ohne je irgend welche Schädigung zu bewirken. So berichtet CLAUSSNER [1]) von einem Patienten, der in 5 Monaten 4260 g Orthoform ohne jeglichen Nachtheil verbrauchte, sowie von einem anderen, der innerhalb mehrerer Monate 5600 g Orthoform applicirt erhalten hatte, ohne dass Störungen infolge Verwendung des Mittels wahrzunehmen waren.

Bei dem merkwürdigen Verhalten des p-Amidobenzoesäureesters gegenüber dem Orthoform vermuthete ich zunächst, dass die Blutgiftwirkung möglicherweise nicht durch den p-Amidobenzoesäureester als solchen verursacht sei, sondern durch ein giftiges Derivat, das sich aus demselben im Organismus bildete. Da lag zunächst die Möglichkeit vor, dass aus dem p-Amidobenzoesäureester als einem Phenylamin-Derivat ein Phenylhydroxylamin-Derivat entstünde. Das Phenylhydroxylamin ist als ein überaus heftiges Blutgift bekannt. Seine Wirkungen sind aber andere als die des p-Amidobenzoesäureesters, es bewirkt vor Allem Methämoglobinbildung, ferner sind die Veränderungen, die es an den rothen Blutkörperchen macht, intensiver und auch qualitativ von denen durch p-Amidobenzoesäureester verschieden (s. später). Auch ist chemischerseits von einer directen Ueberführung von Anilin in Phenylhydroxylamin nichts bekannt.

Dass p-Amidobenzoesäureester sich im Organismus etwa in p-Amidophenol verwandle, ist ebenfalls kaum anzunehmen; auch wirkt das p. Amidophenol viel langsamer (erst nach mehreren Tagen), während

[1]) CLAUSSNER, Ueber Orthoform und „Orthoform neu“, Münch. med. Woch. 1898 Nr. 42.

auf p-Amidobenzoesäureester schon nach 24 Stunden sämmtliche rothe Blutkörperchen sich verändert zeigen.

Schliesslich bleibt als einfachste Annahme übrig, dass der p-Amidobenzoesäureester als Anilin-Derivat an und für sich giftig sei. Dann müsste beim Orthoform das Vorhandensein einer zweiten substituirenden Gruppe in der Nachbarschaft der Amidogruppe das verschiedene Verhalten desselben, d. h. seine Ungiftigkeit, erklären.

Von **Anilin** waren bisher ähnliche morphologische Veränderungen der rothen Blutkörperchen, wie sie soeben für den p-Amidobenzoesäureäthyläther geschildert wurden, nicht bekannt. Ich ging daher daran, das Anilin nach dieser Richtung zu untersuchen.

Das Anilin ist bekannt als Blutfarbstoffgift. Es bewirkt Methämoglobinbildung: daher die „Blausucht“, die meist das erste Symptom der Anilinvergiftung bei Arbeitern in Farbstofffabriken ist. — Das Anilin ist ferner ein Protoplasmagift. Es tödtet alle lebenden Zellen, mit denen es direct in Berührung kommt, und bewirkt trübe Schwellung und Verfettung der parenchymatösen Organe. Im Thierversuch beherrschen, beim Kalt- wie Warmblüter, Reflexübererregbarkeit, Zuckungen und klonische Krämpfe das Vergiftungsbild in seiner ersten Hälfte, während später Coma und Lähmungen folgen.

1. Versuch. Kleines Kaninchen erhält Nachmittags 5 Uhr 1 ccm Anilinöl subcutan injicirt. Es zeigt nach 1 Stunde Zuckungen, starke Reflexübererregbarkeit und Reflexkrämpfe. Später tritt allmählich zunehmende Schwäche und Parese der Extremitäten ein. In der Nacht stirbt das Thier. Section am nächsten Morgen: Das Blut ist braunroth verfärbt, zeigt aber keinen deutlichen Methämoglobinstreifen. (Kaninchen zeigen bekanntlich den Methämoglobinstreifen bei Blutgiften viel schwerer als Hunde, Katzen, Frösche etc.) Die rothen Blutkörperchen bilden keine Geldrollen, erscheinen aber sonst durchaus normal. Auch nach Zusatz von Methylviolett-Kochsalz-Lösung zeigen sie keine Veränderungen.

2. Versuch. Mittelgrosses Kaninchen erhält Vormittags um 9 Uhr und Nachmittags um 6 Uhr je $^1/_2$ ccm Anilinöl subcutan. Es zeigt Reflexübererregbarkeit, Zuckungen und Krämpfe. Am nächsten Morgen währen die Zuckungen noch fort. Daneben grosse Schwäche. Um 10 Uhr Exitus. Blut dunkelbraun; in allen Organen starke Stauung; Leber und Niere zeigen parenchymatöse Trübung. — Die rothen Blutkörperchen erscheinen unverändert.

3. Versuch. Mittelgrosses Kaninchen erhält am 1. Tage zweimal je 0,15 g Anilin, am 2. Tage je 0,20 g, am 3. Tage je 0,25 g. Am 3. Tage zeigen sämmtliche rothe Blutkörperchen die gleiche charakteristische Veränderung wie nach p-Amidobenzoesäureäthylester: Auftreten von körnchenartigen Gebilden, die sich in Methylviolett-Kochsalzlösung blau färben.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass auch Anilin die rothen Blutkörperchen in der für p-Amidobenzoesäureester

charakteristischen Weise verändert. Merkwürdig ist es nur, dass die Veränderung erst nach einer bestimmten Zeit, nach 2 mal 24 Stunden auftritt. Bei acuten Vergiftungen, die in 12 bis 24 Stunden zum Tode führen, finden sich keinerlei morphologische Veränderungen an den Blutkörperchen. Bei p-Amidobenzoesäureester sehen wir auf 1 g innerlich nach 24 Stunden sämmtliche rothe Blutkörperchen typisch verändert. Dabei ist dieser Körper in Wasser schwer löslich. Dass Anilin leicht absorbirt wird, zeigen die rasch eintretenden Intoxicationserscheinungen von Seiten des Centralnervensystems. Entweder dringt das Anilin, vielleicht wegen eigenthümlicher physikalischer Eigenschaften, nur schwer in die rothen Blutkörperchen ein, oder letztere zeigen gegen Anilin eine grössere Resistenz als gegen p-Amidobenzoesäureester, was allerdings als sehr merkwürdig gelten dürfte.

Neben dem Anilin habe ich noch mehrere Amidoverbindungen der Fettreihe und der aromatischen Reihe untersucht:

Monomethylamin, Dimethylamin, Trimethylamin, Monoäthylamin, Diäthylamin, Triäthylamin sind ohne Wirkung auf die rothen Blutkörperchen des Warmblüters, während sie, wie wir später sehen werden, am Blutkörperchen des Frosches charakteristische Veränderungen bewirken. Auch Aethylendiamin ist ohne Wirkung; ebenso Pentamethylendiamin (Cadaverin) und Tetramethylendiamin (Putrescin). Von den Aminen der aromatischen Reihe zeigt Benzylamin keine Wirkung auf die Blutkörperchen des Warmblüters, macht aber die für Ammoniak und Ammoniakderivate charakteristischen Veränderungen an den rothen Blutkörperchen des Frosches (s. später). Benzylamin verhält sich somit wie Methylamin und entgegengesetzt wie Anilin. Dies ist durchaus verständlich, da das Benzylamin, $C_6H_5CH_2NH_2$, durch seine $CH_2 \cdot NH_2$ Gruppe, sich ganz wie ein aliphatisches Amin z. B. Aethylamin $CH_3 \cdot CH_2NH_2$ verhält, mit dem es ja auch die äusseren Eigenschaften (Geruch etc.) wie das chemische Verhalten gemein hat.

Als intensives Blutgift ist das **Toluylendiamin** bekannt. Es löst zahlreiche rothe Blutkörperchen auf, deren Hämoglobin in der Leber zu Gallenfarbstoff umgewandelt wird. Durch die Polycholie kommt es zu Stauungen in den Gallenwegen und dadurch zu hochgradigem „hepatogenem“ d. i. Resorptions-Ikterus. Ich untersuchte, ob das Toluylendiamin auch morphologische Veränderungen der rothen Blutkörperchen herbeiführe.

Ein Kaninchen erhält an 2 aufeinander folgenden Tagen zweimal je 0,5 gr salzsaures Toluylendiamin subcutan. Am 3. Tage ist es todt. Es zeigt an allen Schleimhäuten und Geweben hochgradigsten Ikterus. Das

Unterhautzellgewebe weist zahlreiche kleine Blutungen auf, ebenso auch die Bauchmuskulatur, ferner die Pleura und das Peritoneum. Die Milchdrüsen des — trächtigen — Thieres sind ganz von Blutungen durchsetzt. Das Blut ist bräunlichroth, enthält kein Methämoglobin. Die Lunge zeigt zahlreiche Hämorrhagieen. Die Magenschleimhaut ist von Blutungen durchsetzt. Der Herzmuskel ist hellbraun, gelblich gefleckt; die Muskelfasern zeigen mikroskopisch starke Verfettung: Niere und Leber, namentlich die letztere, sind hochgradig verfettet. Das Fett ist in kleinen bis grössten Tropfen den Leberzellen, wie dem interacinösen Bindegewebe, eingelagert. Es sind aber auch die Endothelien der Capillaren und kleinen Venen stark verfettet. Dies erklärt auch die Durchlässigkeit der Gefässwände für Blut: die überall sich findenden Blutungen. Der Uterus und die Placenten sind von Blutungen durchsetzt. An den ca. $1^1/_2$ cm langen Embryonen sind Veränderungen nicht wahrzunehmen. — Die rothen Blutkörperchen zeigen folgendes Verhalten. Sie erscheinen sämmtlich kugelig, gequollen. Nur wenige zeigen normalen Hämoglobingehalt; die übrigen haben mehr oder minder von ihrem Hämoglobin verloren; man findet sämmtliche Uebergänge bis zum farblosen Schatten. Jedes einzelne Blutkörperchen zeigt typische Veränderung, nämlich die Bildung eines stark lichtbrechenden, hämoglobinhaltenden, Molecularbewegung zeigenden Körnchens von unregelmässigen, zackigen Conturen. Sehr zahlreich sind Blutkörperchenschatten, von denen das körnchenförmige Gebilde sich vermöge seiner starken Lichtbrechung deutlich abhebt. In vielen Fällen hat sich der Schatten ganz aufgelöst, bezw. das „Körnchen“ sich von dem Stroma getrennt. Zahlreiche solche freie Körnchen, lebhafte moleculare Bewegungen vollführend, finden sich im Gesichtsfeld. Durch Methylviolett-Kochsalzlösung färben sich alle diese Körnchenbildungen blau.

Toluylendiamin bewirkt also analoge morphologische Veränderung (Körnchenbildung) der rothen Blutkörperchen wie p-Amidobenzoesäureester und Anilin. Es besitzt aber noch eine andere schädliche Wirkung auf das Blut: es verursacht Auflösung des Hämoglobins und Schattenbildung, die zu den bekannten Folgen: Polycholie und Ikterus führen.

Amidophenol, Antifebrin und Phenacetin. Als nahes Derivat des Anilins und als Muttersubstanz einer Zahl von wichtigen Arzneimitteln schien das Amidophenol mir einer genaueren Prüfung auf Blutgiftwirkung bedürftig zu sein.

Ein Kaninchen erhält Vor- und Nachmittags je 0,5 gr p-Amidophenol. Die Blutkörperchen erscheinen am nächsten Tage normal. Es erhält diesen und die folgenden Tage zweimal täglich je 0,5 gr p-Amidophenol. Erst am 4. Tage zeigen die rothen Blutkörperchen Veränderung, und zwar die bei p-Amidobenzoesäureester geschilderte Körnchenbildung. — Am 5. Tage stirbt das Thier. Das Blut ist braunroth, enthält kein Methämoglobin. Leber und Niere sind stark verfettet. Sämmtliche rothe Blutkörperchen sind typisch verändert.

Das p-Amidophenol zeigt also dieselbe Eigenthümlichkeit in seiner Wirkungsweise wie das Anilin, nämlich dass es die typische

Veränderung der rothen Blutkörperchen nicht sofort (d. i. nicht in den ersten 24 Stunden), sondern erst nach einigen Tagen herbeiführt.

Das Anilin wie das p-Amidophenol dienen als Ausgangsstoff für die Darstellung einer Anzahl viel gebrauchter Arzneimittel. Von dem Anilin stammt das Antifebrin (Acetanilid) und das Exalgin (Methylacetanilid), von dem p-Amidophenol das Methacetin (Methoxyacetanilid) und Phenacetin (Aethoxyacetanilid) u. s. w. Es erschien mir wichtig, zu untersuchen, ob diesen Körpern Blutkörperchen schädigende Wirkungen zukommen. Ich prüfte daher das Antifebrin und das Phenacetin und — zum Vergleich — auch das Antipyrin.

Ein Kaninchen von 1850 gr, mit einer Blutkörperchenzahl von 5 840 000 pro cmm, erhält 6 Tage hindurch täglich zweimal 0,25 gr Antifebrin mit der Schlundsonde in den Magen. Blutkörperchenzahl nach 2 Tagen 5 555 000, nach 4 Tagen 4 485 000, nach 6 Tagen 3 783 500. Am Morgen des 7. Tages wird das Thier todt vorgefunden. Das Blut erscheint normal, die Organe sind anämisch, Leber und Niere sind stark verfettet. Die rothen Blutkörperchen zeigen keine Geldrollenbildung; sie scheinen blasser als normal, ferner leichter lädirbar, indem sie sehr rasch Maulbeer- und Stechapfelform annehmen. Körnchenbildung in den rothen Blutscheiben ist dagegen nicht wahrzunehmen. Auch Zusatz von Methylviolett-Kochsalzlösung lässt keine „Blaukörner“ erscheinen.

Ein Kaninchen von 2100 gr, Blutkörperchenzahl 6 076 000 pro cmm, erhält durch 4 Tage zweimal täglich je 0,5 gr Phenacetin in den Magen. Das Thier bleibt dauernd normal. Blutkörperchenzahl am 5. Tage 5 992 500. Die Blutkörperchen erscheinen durchaus unverändert.

Ein Kaninchen von 2250 gr, Blutkörperchenzahl 6 000 000 pro cmm, erhält durch 4 Tage zweimal täglich je 0,25 gr Antipyrin subcutan. Blutkörperchenzahl am 5. Tage 6 122 000. Die Blutkörperchen erscheinen völlig normal.

Weder Antifebrin, noch Phenacetin, noch Antipyrin rufen nach diesen Versuchen morphologische Veränderungen an den rothen Blutkörperchen hervor. Phenacetin und Antipyrin bewirken auch keine Verminderung der Zahl der Erythrocyten, wohl aber thut dies, und zwar in recht beträchtlicher Weise, das Antifebrin. Antifebrin und Phenacetin sind weniger giftig als Anilin bezw. p-Amidophenol. Dies erklärt sich vom chemischen Standpunkt dadurch, dass eines der reactionsfähigen H-Atome der NH_2-Gruppe durch das Radical CH_3CO ersetzt ist. (Das zweite H muss zur Hervorrufung der antipyretischen Wirkung erhalten bleiben, denn Exalgin, in dem es durch CH_3 ersetzt ist, besitzt keine fieberwidrige Wirkung mehr.) — Immerhin zeigt das Antifebrin seine nahe Verwandtschaft zum Anilin an verschiedenen seiner Wirkungen. Es bewirkt, in einer einmaligen grossen oder in wiederholten mittleren Dosen gegeben, trübe Schwellung

und Verfettung der parenchymatösen Organe. Ferner ruft es beim Mensch und Fleischfresser Methämoglobinbildung im Blute hervor. Schliesslich führt es, wie unsere Zählungen erweisen, zum Untergang eines grossen Theiles der rothen Blutkörperchen. Mit letzterer Beobachtung stimmen auch die klinischen Erfahrungen überein. Patienten, denen lange Zeit hindurch tägliche Gaben von Antifebrin gereicht wurden (z. B. Phthisikern in Heilanstalten für Tuberkulose) zeigten mit der Zeit auffallende Anämieen. Diese üblen Erfahrungen haben zu bedeutender Einschränkung in dem Gebrauch des Mittels, sowie zur Herabsetzung der anzuwendenden Dosen geführt.

Nitrobenzol, Dinitrobenzol, Natriumnitrit, Nitroaethan. — Gelegentlich der Untersuchung des Dinitrobenzols durch Huber[1]) waren zum ersten Male die eigenthümlichen morphologischen Veränderungen, die ich bei Phenylhydrazinderivaten beschrieben hatte, auch bei einem anderen chemischen Körper constatirt worden. Die Beschreibung der Veränderungen sowie deren bildliche Widergabe durch Huber liessen kaum einen Zweifel, dass es sich um die gleichen Processe handle. Bei der Nachprüfung ergab sich nun, dass das Dinitrobenzol in der That ganz analoge Veränderungen der rothen Blutkörperchen herbeiführt, wie p-Amidobenzoesäureester, Anilin und p. Amidophenol.

Ein Kaninchen erhält Nachmittags 5 Uhr 1 gr Dinitrobenzol (eine feste, krystallinische, gelbe, in Wasser sehr schwer lösliche Substanz) in den Magen. Am nächsten Morgen wird es todt aufgefunden. Das Blut ist braunroth gefärbt; es enthält eben deutlich Methämoglobin. Das Lungenparenchym und die Fundusschleimhaut sind bräunlich verfärbt; sie enthalten mehrfache kleine Blutungen. Die Leber ist weich, trübbraun, mässig verfettet; die Niere ist geschwellt, gelblich gefleckt, stark verfettet. Die rothen Blutkörperchen sind hochgradig verändert. Sie zeigen die vielfach beschriebenen, mit Methylviolett sich färbenden, körnchenförmigen Ausscheidungen des Protoplasmas. Meist findet sich eine solche körnchenförmige Masse im Erythrocyten; zuweilen erscheinen daneben, meist randständig, noch eine Anzahl kleinerer „Blaukörner". Die Körnchen ragen oft über die Contur des Blutkörperchens heraus, oder bilden kegel- oder keulenförmige Anhängsel: dadurch entsteht ein Bild hochgradiger Poikilocytose. Sehr viele rothe Blutkörperchen haben ihr Hämoglobin eingebüsst; sie erscheinen dann als Schatten mit einem oder mehreren scharf hervortretenden „Blaukörnern".

Die Veränderung der rothen Blutkörperchen ist also qualitativ die gleiche, quantitativ noch intensiver, wie bei p-Amidobenzoesäureester, Anilin oder p-Amidophenol.

Ich ging jetzt zur Untersuchung des Nitrobenzols, bei dem ich früher bei acuter Vergiftung (beim Hund) morphologische Veränderungen der rothen Blutkörperchen vermisst hatte.

---

[1]) Virchow's Archiv Bd. 126 p. 241.

Ein Kaninchen erhält zweimal am Tage je 0,25 gr Nitrobenzol. Es stirbt 2 Tage nach der ersten Injection. Das Blut ist braunroth; spektroskopisch ist Methämoglobin nicht nachzuweisen. Unterhaut- und Nierenfett sind gelb gefärbt. Der Urin ist orangeroth, enthält keinen Blutfarbstoff. Die Organe sind stark anämisch. Die Leber ist weich, trübbraun; die Niere gelbbräunlich; beide zeigen trübe Schwellung und beginnende Verfettung. — Die rothen Blutkörperchen sind sämmtlich stark verändert, in der für Dinitrobenzol geschilderten Weise.

Die Nitroverbindungen der aromatischen wie Fettreihe, einschliesslich der Salze und Ester der salpetrigen Säure, haben sämmtlich eine Anzahl gemeinsamer Wirkungen: sie verursachen alle Gefässerweiterung und Methämoglobinbildung. Es fragt sich, ob den Nitroverbindungen der Fettreihe, sowie den Verbindungen der salpetrigen Säure die Blutkörperchen verändernde Wirkung des Nitrobenzols zukommt.

Ein Kaninchen erhält durch 2 Tage täglich zweimal je 0,25 gr, am 3. Tage zweimal je 0,5 gr Natriumnitrit subcutan injicirt. Es stirbt am 4. Tage. Das Blut ist braunroth, zeigt aber nicht deutlich Methämoglobin. Die Niere ist entzündet und verfettet. Die Milz ist nicht vergrössert (während sie bei Blutdissolution stets dunkelbraun bis schwarz gefärbt, und manchmal sehr bedeutend vergrössert ist [vergl. den II. Abschnitt dieser Arbeit]). Die Blutkörperchen erscheinen durchaus normal.

Ein Kaninchen erhält durch 2 Tage täglich zweimal je 0,25 gr, die folgenden 2 Tage je 0,5 gr Nitroaethan. Das Thier stirbt am 4. Tage. Blut kaum verändert; rothe Blutkörperchen ganz normal.

Von weiteren Blutgiften wurden chlorsaures Kalium, Phenol und Pyrogallol geprüft. Keines derselben bewirkte morphologische Veränderungen der rothen Blutkörperchen.

Phenylhydrazin, Phenylhydroxylamin. — Das Phenylhydrazin ist eines der gefährlichsten Blutgifte. Es tödtet schon in kleinen Dosen (0,1 gr) Kaninchen unter Methämoglobinbildung und hochgradiger Veränderung der rothen Blutkörperchen. Diese Veränderungen finden sich (im Gegensatz zu Anilin und Amidophenol) auch bei allen Derivaten des Phenylhydrazins. Die Veränderungen der rothen Blutkörperchen bei Vergiftung durch Phenylhydrazin sind zweifache: Die Blutkörperchen verlieren ihre normale Grösse und Gestalt. Sie erscheinen kleiner; ihre Conturen sind unregelmässig; sie tragen Zacken und Vorsprünge: kurz sie zeigen die Merkmale erheblicher Schrumpfung. Dem entsprechend weisen sie bedeutend geringere Dimensionen auf. Dies zeigen folgende Messungen. Für das normale rothe Blutkörperchen des Kaninchens ergab sich mir aus vielen Bestimmungen als Mittelwerth 6,85 μ. Bei einem phenylhydrazinvergifteten Kaninchen fand ich bei 10 beliebig herausgegriffenen rothen Blutkörperchen nachstehende Werthe

5,50, 5,75, 3,85, 5,50, 5,20
3,85, 4,90, 4,90, 3,85, 4,30 μ.

Neben der Schrumpfung zeigen die rothen Blutkörperchen die „Körnchenbildung“. Die Körnchen sind auch ohne Zusatz am frischen Blut direct zu beobachten, doch werden sie bei vielen durch die Schrumpfungserscheinungen, die maulbeer- und stechapfelähnliche Form der Erythrocyten, verdeckt. Sie werden aber auch hier sofort deutlich, wenn man dem Blute Methylviolett-Kochsalzlösung zusetzt. In vielen Blutkörperchen zeigt sich dann, wie bei p-Amidobenzoesäureester, Anilin etc. je ein stark gefärbtes „Blaukorn“. In anderen dagegen finden sich mehrere, drei bis viele, kleinere blaugefärbte Körner. Zuweilen ist die ganze Peripherie mit rosenkranzförmig angeordneten Blaukörnern besetzt; es stellen sich in solchen Fällen die, am frischen Präparat als Vorsprünge und Zacken angesprochenen, Gebilde als Ausscheidungen abgestorbenen Protoplasmas dar. Fig. 1c Taf. XIII giebt diese Veränderungen wieder.

Ganz analog wie bei Phenylhydrazin sind die Veränderungen bei Phenylhydroxylamin. Von diesem tödtete 0,075 ein kräftiges Kaninchen innerhalb zweier Tage. Wie ausserordentlich gefährlich das Phenylhydroxylamin ist, lehrt eine Beobachtung am Menschen.[1] Ein Student der Chemie hatte sich den Arm mit alkoholischer Phenylhydroxylaminlösung übergossen. Er erkrankte unter den Symptomen der hochgradigsten Blutdissolution und konnte nur durch ausgiebige Aderlässe und nachfolgende Transfusion gerettet werden.

In demselben Verhältniss wie zu dem Anilin das Acetanilid oder Antifebrin, steht zu dem Phenylhydrazin, $C_6H_5NH \cdot NH_2$, das Acetylphenylhydrazin, $C_6H_5NH \cdot NH \cdot C_2H_3O$, Pyrodin oder auch Hydracetin genannt. Dasselbe wurde im Jahre 1887 von England aus als wirksames Antipyreticum wie als Hautmittel empfohlen. Nach kurzer Zeit, in welcher es aber viel Unheil angestiftet, verschwand es wieder aus der Reihe der „Heilmittel“. Es erwies sich nämlich als gefährliches Blutgift, das Blausucht (Methämoglobinbildung) und hochgradige Zerstörung von Blutkörperchen mit ihren Folgen: Ikterus, Hämoglobinurie und Hämaturie etc. hervorrief. Das Pyrodin bewirkt dieselben morphologischen Veränderungen der rothen Blutkörperchen wie das Phenylhydrazin. Es ist qualitativ von der gleichen Wirkung, nur quantitativ etwas weniger wirksam. Dies beruht auf der Ersetzung des einen H des Phenylhydrazin durch das Essigsäureradical. Wiederum etwas weniger toxisch, aber qualitativ die gleichen Veränderungen erzeugend, wirkt das Diacetylphenylhydrazin, $C_6H_5 \cdot NC_2H_3O \cdot NHC_2H_3O$. Es fragte sich nun, ob die Blutgiftwirkung verschwinden würde, wenn

[1]) Hirsch und Edel, l. c.

alle drei H-Atome des Phenylhydrazins besetzt würden. Dies ist nicht der Fall: denn auch das Acetylphenycarbicin $CO\langle\begin{matrix} N \cdot C_6H_5 \\ | \\ N \cdot C_2H_3O \end{matrix}$ bewirkt, wenn auch erst in bedeutend grösseren Dosen, die eigenthümliche Veränderung der rothen Blutkörperchen. Erst das Antipyrin ist frei von Blutgiftwirkung, wiewohl es aus Phenylhydrazin (und Acetessigester) dargestellt wird: es ist eben kein Phenylhydrazinderivat mehr, indem bei seiner Bildung aus den beiden Componenten eine ganz andere Verbindung, der ein neuer, aus drei C- und zwei N-Atomen bestehender Ring, der sogenannte Pyrazolring, zu Grunde liegt, entstanden ist. [1])

Dem Phenylhydrazin entspricht in der Fettreihe das Methylhydrazin, $CH_3NH \cdot NH_2$. Beide sind Derivate des von CURTIUS dargestellten Diamids oder Hydrazins, NH_2NH_2. Weder dieses (das ganz andersartige Giftwirkungen besitzt als das Phenylhydrazin einerseits, das Chlorammonium bezw. das Hydroxylamin andererseis) noch das Methylhydrazin oder das Aethylhydrazin bewirken morphologische Veränderungen der rothen Blutkörperchen des Kaninchens.

Ganz anders verhält sich dagegen das **Hydroxylamin,** $NH_2 \cdot OH$. Hydroxylamin ist eines der allerintensivsten Blutgifte. 0,075 gr tödten ein Kaninchen in 2—3 Tagen unter hochgradigsten Veränderungen des Blutes. Zwischen LEWIN und BINZ war eine — allerdings mehr akademische — Discussion darüber entstanden, ob das Hydroxylamin lediglich ein Blutgift sei (wie LEWIN behauptete), oder ob ihm auch Nervenwirkungen zukämen. BINZ demonstrirte letztere, indem er entbluteten Fröschen (sog. Salzfröschen) Hydroxylamin injicirte, und an denselben ähnliche Symptome wie bei Blutfröschen hervorrief. Unter gewöhnlichen Verhältnissen (d. h. abgesehen von plötzlicher Einführung sehr grosser Dosen) verhält sich das Hydroxylamin gleichwohl wie ein reines Blutgift. Directe Nervenwirkungen sind am Warmblüter nach innerer oder subcutaner Verabreichung selbst letaler Dosen nicht zu constatiren. Das Thier erscheint 24 Stunden nach Injection (von z. B. 0,1 gr) unlustig zu Bewegungen, deprimirt, krank. In den Gefässen kreist eine braune Flüssigkeit, die kaum noch an Blut erinnert. In dem gelblich gefärbten Serum schwimmen eigenthümliche körperliche Gebilde, die veränderten Blutkörperchen, herum. Dieselben zeigen nicht, wie bei den bisher untersuchten Blutgiften, ein oder mehrere verhältnissmässig kleine, stark lichtbrechende, mit zackigen Conturen versehene

[1]) Vergl. HEINZ, Die praktische Verwendbarkeit von Phenylhydrazinderivaten als Fiebermittel, Berl. klin. Woch. 1890 Nr. 3.

Körnchen. Vielmehr sehen wir grosse runde oder ovale Gebilde, deutlich gelb gefärbt, etwas stärker lichtbrechend als normale Erythrocyten; — entweder ein sehr grosses allein, mit dem Stromarest als schattenförmigem Anhängsel, — oder zwei bis drei mittelgrosse, an der Peripherie des Blutkörperchens sitzend, — oder eine ganze Anzahl kleinerer rosenkranzförmig aufgereiht; — vielfach sind auch diese Protoplasmaausscheidungen frei geworden und schwimmen als grössere oder kleinere gelbgefärbte Kugeln im Plasma herum. — Auch hier wird das Bild auf Zusatz von Methylviolettkochsalzlösung noch prägnanter. Jene Gebilde, Ausscheidungen abgestorbenen Protoplasmas darstellend, färben sich blauviolett, aber viel weniger intensiv, als die kleinen, stark lichtbrechenden, zackenförmigen Körnchen bei p-Amidobenzoesäureester, Anilin, Nitrobenzol, Phenylhydrazin u. s. w. Es erscheinen dann unter dem Mikroskop auf den ersten Blick eine Masse grösserer und kleinerer blassblauer Kugeln, zum Theil frei, zum Theil mit Protoplasmaanhängen, zum Theil zu Rosenkranzfiguren vereinigt. Figur 1 d giebt diese merkwürdige Degenerationsform der rothen Blutkörperchen wieder.

Die durch p-Amidobenzoesäureester, Nitrobenzol, Phenylhydrazinderivate etc. hervorgerufenen Körnchenbildungen fanden sich in gleicher Weise beim Kaninchen, Meerschweinchen, Hund und Mensch. Beim Menschen habe ich sie in einem Falle von Pyrodinvergiftung beobachtet.

Dem Wesen nach analoge, aber im Aussehen verschiedene Veränderungen zeigen bei den gleichen Blutgiften die rothen Blutkörperchen der Katze. Die Katzenblutkörperchen sind sehr hinfällig und leicht lädirbar. Bei Vergiftung mit Pyrodin zeigen sie nun nicht je ein oder mehrere stark lichtbrechende, zackige Körnchen, die zwar stark ins Auge fallend, aber im Verhältniss zum rothen Blutkörperchen klein sind, sondern das ganze Gesichtsfeld erscheint von regelmässigen, runden, sämmtlich ungefähr gleich grossen mikrocytenähnlichen Gebilden angefüllt (Taf. XIII Fig. 1 e). Dieselben sind durch Hämoglobin gelb gefärbt, aber deutlich stärker tingirt als das normale Blutkörperchen. Ihre Conturen sind deutlicher, schärfer hervortretend, als die der rothen Blutscheiben. Sie schwimmen entweder frei herum, oder es sitzt ihnen ein schwach gelblich gefärbter oder ganz entfärbter Protoplasmafetzen, der Rest des Stromas des rothen Blutkörperchens, an. — Es hat also hier ein analoger Process wie beim Kaninchenblutkörperchen stattgefunden. Unter der Einwirkung des Giftes geht ein Theil des Protoplasmas des rothen Blutkörperchens zu Grunde, dort in Form eines kleinen Körnchens, hier als kugeliges, ein Drittel bis die Hälfte des rothen Blutkörperchens einnehmendes Gebilde. Merkwürdig ist nur, dass so hochgradig veränderte rothe Blutkörperchen noch weiter ihrer Aufgabe der Sauerstoffübertragung genügen und das Leben noch 24, 48 Stunden und länger erhalten können.

In neuerer Zeit sind körnchenähnliche Gebilde in den rothen Blutkörperchen auch als normale Vorkommnisse beschrieben worden. So giebt NEGRI [1]) an, dass bei Behandlung mit verdünnter Pikrinsäure oder Osmiumsäure, oder auf Zusatz von Ameisensäure zu Farbstoffen in jedem Blutkörperchen ein kleines, stark lichtbrechendes Körnchen auftrete. Dieses Körnchen zeige sich auch im embryonalen, kernhaltigen, rothen Blutkörperchen und zwar im Protoplasma neben dem Kern. Mit den von mir beschriebenen Veränderungen durch Blutgifte hat es (nach des Autors Meinung) nichts zu schaffen, — falls es nicht etwa selbst Kunstproduct, durch die Behandlung mit den genannten Reagentien hervorgerufen, ist, in welchem Falle es direct mit der von mir beobachteten Körnchenbildung bei Blutkörperchengiften in Parallele zu setzen wäre.

Ferner schildert SCHMAUCH [2]) körnchenförmige Bildungen, die sich stark tingiren, in den Blutkörperchen der Katze. Sie treten nicht bei jedem Individuum auf, sondern nur in einzelnen, allerdings nicht seltenen, Fällen. Diese Körnchen sind klein, punktförmig, selten grösser, erreichen aber nie die Dimensionen der, bei Pyrodinvergiftung bei der Katze auftretenden, mikrocytenähnlichen Gebilde, und haben somit mit den von mir gesehenen Veränderungen nichts zu thun.

Die Blutkörperchen des Frosches.

Die in dem vorhergehenden Theil dieser Arbeit aufgeführten Blutgifte bringen auch an den Blutkörperchen des Frosches eingreifende morphologische Veränderungen hervor. Die grossen Erythrocyten des Frosches mit ihrem deutlichen Kern und dem breiten Protoplasmasaum mussten zum Studium der Blutgifte ganz besonders geeignet erscheinen. In meiner Arbeit in VIRCHOW's Archiv Bd. 122 beschrieb ich zweierlei verschiedenartige Veränderungen an den rothen Froschblutkörperchen: einmal scheinbare Vacuolenbildung — in Wirklichkeit Ausscheidung farbloser Tropfen im Leib des Blutkörperchens — und zweitens Schrumpfungserscheinungen der rothen Blutscheiben, mit Contractionen und Zusammenballungen des Hämoglobins.

Die erstere Veränderung, die scheinbare Vacuolenbildung, wird hervorgebracht durch **Ammoniak** und **Ammoniakderivate** (im weitesten Sinne). Fig. 4b Taf. XIII giebt ein Beispiel dieser Veränderung (Vergiftung mit Trimethylamin). Die Blutkörperchen sehen wie durchlöchert aus. Diese Löcher sind bald klein (bei Diamid, bei Aethyl-

---

[1]) NEGRI, Ueber die Persistenz des Kernes in den rothen Blutkörperchen erwachsener Säugethiere, Anatomischer Anzeiger 1899 Nr. 2.

[2]) SCHMAUCH, Ueber endoglobuläre Körperchen in den Erythrocyten der Katze, Virchow's Archiv Bd. 156 p. 201.

hydrazin), bald gross (bei Trimethylamin, Aethylamin u. a.). Sie erscheinen durch Contrastwirkung gegen den grünlichgelben Leib des Erythrocyten röthlich. In Wirklichkeit sind sie farblos. Sie stellen thatsächlich nicht Vacuolen dar, sondern tröpfchenförmige Ausscheidungen abgestorbenen, hämoglobinfreien Protoplasmas.

Diese tröpfchenförmigen Ausscheidungen sind nicht mit den, in den Säugethierblutkörperchen sich findenden, Körnchenbildungen in Parallele zu setzen. Erstens zeigen sie eine ganz andere Gestalt als diese; zweitens sind sie, im Gegensatz zu jenen, hämoglobinfrei; drittens nehmen sie Farbstoffe nicht so intensiv an. In Methylviolettkochsalzlösung färben sich die Kerne der rothen Blutkörperchen, aber nicht die Protoplasmatropfen. Im fixirten und gefärbten Präparat nehmen die Körnchen des Kaninchenblutkörperchens intensive Färbung an, während die Protoplasmatropfen beim Frosch ungefärbt oder schwach gefärbt erscheinen. Vor Allem zeigt sich die generelle Verschiedenheit der beiden Veränderungen bei Frosch und Säugethier in dem Auftreten bei ganz verschiedenen Giftreihen. „Vacuolen"bildung der Froschblutkörperchen tritt auf bei Chlorammonium, Hydrazin, Aethylhydrazin, Methylamin, Aethylamin, Trimethylamin, Triaethylamin, Aethylendiamin, Tetramethylendiamin, Pentamethylendiamin, Acetamidin, Guanidin, Benzylamin (nicht Anilin), Benzamidin, Piperidin, Dekahydrochinolin, Pilocarpin, Morphin (als tertiären Aminen) etc. Alle diese Körper rufen an den Blutkörperchen des Säugethiers keinerlei morphologische Veränderungen hervor. Umgekehrt führen diejenigen Gifte, die beim Säugethier die eigenthümlichen körnchenförmigen Ausscheidungen bedingen, am Froschblutkörperchen zu ganz anderen Erscheinungen, die wir sofort näher schildern wollen.

Phenylhydrazin und Phenylhydrazinderivate. Injicirt man einem Frosch eine kleine Menge Phenylhydrazin, so zeigen nach 12 bis 24 Stunden die Blutkörperchen eigenthümliche Veränderungen. Das Protoplasma kann zu dieser Zeit noch ganz unverändert, die Grössenverhältnisse normale, die Conturen regelmässige sein; wohl aber weist der Kern schon schwere Alterationen auf. Beim normalen Blutkörperchen tritt der Kern als regelmässig ellipsoider Körper von bestimmten Grössenverhältnissen, mit verwaschenen Conturen, eben deutlich hervor. Beim Phenylhydrazinthier erscheint der Kern scharf umgrenzt, verkleinert, die Conturen sind unregelmässig; es hat ganz beträchtliche Schrumpfung stattgefunden. Dies macht sich auch daran kenntlich, dass an der Stelle, die der Kern früher einnahm, eine Höhlung sich gebildet hat. In dieser Höhlung liegt nun der geschrumpfte Kern. Häufig setzen sich von den Polen dieser Höhle Spalten in das Protoplasma hin fort, sodass Bilder entstehen, wie Figur 4c sie aufweist. Der Kern zeigt sich aber nicht

selten nicht nur geschrumpft, sondern auch dislocirt. Im Centrum der Zelle sehen wir dann die Kernhöhlung, und seitlich von dieser den stark geschrumpften Kern mitten im Protoplasma liegen.

Später zeigen sich auch am Protoplasma des rothen Blutkörperchens Veränderungen. Diese bestehen im Wesentlichen in Schrumpfungen des Zellleibs und in Zusammenballungen des Hämoglobins.

Der Blutfarbstoff erscheint nicht mehr gleichmässig vertheilt, sondern ist in fächerförmig vom Kern nach der Peripherie zustrebende Segmente angeordnet; oder er ist in unregelmässige Haufen, Bänder und Stränge vertheilt. Gleichzeitig erscheint auch das Protoplasma der rothen Blutkörperchen geschrumpft. Die Blutscheiben besitzen nicht mehr die regelmässige ovale Gestalt. Meist haben sie an Breite, weniger an Länge verloren. Die Dimensionen sind oft ganz beträchtlich geringer als in der Norm. Die Conturen sind auch keine regelmässigen mehr; es zeigen sich an der Peripherie Knickungen und Einkerbungen; an manchen Stellen erscheint der Rand wie umgeschlagen. Die Knickungen und Verbiegungen setzen sich auch in das Innere fort: das Blutkörperchen sieht dann wie gefältelt aus — offenbar der Ausdruck beträchtlicher Schrumpfung durch das Blutgift. — Wir erinnern uns, dass wir auch beim Kaninchen-Blutkörperchen hochgradige Schrumpfung durch Phenylhydrazin beobachteten.

Die soeben geschilderten Alterationen der Froschblutkörperchen treten am zweiten bis vierten Tag nach Phenylhydrazininjection auf. Später nehmen die Veränderungen noch weiter zu (s. Fig. 4 d). Die Deformationen an Kern und Protoplasma gehen immer weiter; schliesslich entstehen Gebilde, die kaum noch mit rothen Blutkörperchen Aehnlichkeit haben. Interessanter Weise finden wir nunmehr auch tropfenförmige Ausscheidungen, allerdings immer nur vereinzelt und als nebensächliche Befunde, während sie nach Injection von Trimethylamin z. B., rasch (in den ersten 24 Stunden) und in ausgedehntestem Maasse erscheinen.[1]) — 3 bis 4 Wochen nach Injection von z. B. 0,001 gr Phenylhydrazin ist schliesslich der grösste Theil der rothen Blutkörperchen zu Grunde gegangen. Eröffnen wir bei einem solchen Thier das Herz, so finden wir in demselben eine blassrothe durchscheinende Flüssigkeit, die kaum noch an Blut erinnert. — In dieser schwimmen neben zahlreichen Leukocyten vereinzelte Erythrocyten im Stadium der höchsten Degeneration umher. Als drittes Element finden wir schliesslich — als Ausdruck der Regeneration des Blutes — zahlreiche Jugendformen der rothen Blutkörperchen — sogenannte Spindelzellen. Ueber dieselben wird im III. Theil dieser Arbeit berichtet werden.

---

[1]) Vergl. hierzu die Blutkörperchenveränderungen bei Einwirkung concentrirter Salzwirkungen in: Heinz, Die Wirkung concentrirter Salzlösungen, Virchow's Archiv Bd. 122 p. 100.

Hydroxylamin. Von besonderem Interesse sind die Wirkungen des Hydroxylamin auf die rothen Blutkörperchen des Frosches (Taf. XIII Fig. 4e). Das Hydroxylamin bewirkt, wie oben mitgetheilt, die hochgradigsten Veränderungen an den Erythrocyten des Säugethiers. Wir sahen am Phenylhydrazin, dass diejenigen Blutgifte, die die Säugethierblutkörperchen typisch verändern, beim Frosch Schrumpfungen, zunächst des Kerns, später des Protoplasmas, herbeiführen. In Analogie hierzu bewirkt das Hydroxylamin dieselbe Deformation und Dislocation des Kerns, dieselbe Schrumpfung des Protoplasmas, dieselbe Fältelung des ganzen Blutkörperchens wie Phenylhydrazin. Daneben erweist sich aber das Hydroxylamin auch als nahes Derivat des Ammoniaks. Als solches führt es zu „Vacuolen“bildung, d. i. zu tröpfchenförmigen Ausscheidungen des Protoplasmas. Dieselben finden sich constant neben den Schrumpfungen, wenn sie auch nie eine bedeutende Grösse erreichen. Im Hydroxylamin sehen wir also die zwei verschiedenen Wirkungsweisen auf das Froschblutkörperchen combinirt.

Die schliesslichen Veränderungen bei einer protrahirten Hydroxylaminvergiftung sind ganz ähnlich wie bei chronischer Phenylhydrazinvergiftung. 3 bis 4 Wochen nach Injection von 0,00075 gr Hydroxylamin zeigt das Blut ganz dieselbe Alteration, wie wir sie für Phenylhydrazin geschildert haben.

Resümiren wir kurz die Wirkung der von uns am Kaninchen und Frosch untersuchten Blutgifte, so ergiebt sich Folgendes:

Die Reihe der Ammoniakderivate bewirkt charakteristische Veränderungen am Froschblutkörperchen, nämlich scheinbare Vacuolenbildung, in Wirklichkeit tröpfchenförmige Ausscheidungen von Protoplasma. Alle diese Körper (nur Hydroxylamin steht als Ausnahme gesondert da) sind ohne Einfluss auf die Gestalt des rothen Blutkörperchens beim Säugethier.

Charakteristische Veränderungen der Säugethier-Erythrocyten, nämlich Absterben eines Theils des Blutkörperchens in Form von stark lichtbrechenden, hämoglobinhaltigen, sich leicht tingirenden Körnchen und Kugeln werden hervorgerufen

1. durch Anilin,	1. nicht durch Antifebrin, Exalgin u. s. w.,
2. durch Amidophenol,	2. nicht durch Phenacetin, Methacetin,
3. durch p-Amidobenzoesäureester,	3. nicht durch p-Amido m-Oxybenzoesäureester und m-Amido p-Oxybenzoesäureester (Orthoform und Orthoform neu),

4. durch Phenylhydrazin, Phenylhydroxylamin, Acetylphenylhydrazin, Diacetylphenylhydrazin, Phenylcarbizin,	4. nicht durch Hydrazin, Methylhydrazin, Antipyrin,
5. durch Nitrobenzol, Dinitrobenzol,	5. nicht durch Nitroäthan, Natriumnitrit,
6. schliesslich durch Hydroxylamin.	6. ferner nicht durch chlorsaures Kalium, Phenol, Pyrogallol.

Am Froschblutkörperchen bewirken diese Körper zunächst Veränderungen (Schrumpfung und Deformation) des Kerns, später auch des Protoplasmas, schliesslich weitgehendste Degeneration der ganzen Blutzelle.

Die rothen Blutkörperchen des Huhns.

Das Huhn ist ein Warmblüter mit kernhaltigen rothen Blutkörperchen. Es bot sich nun die Frage, ob die Erythrocyten des Huhns auf die zwei Reihen der Blutgifte nach Art der Säugethierblutkörperchen oder der Froschblutkörperchen reagirten, d. h. ob auf Phenylhydrazin und ähnliche Körper, mit Methylviolett sich blau färbende, Körnchen entstünden, oder ob auf Ammoniakderivate „Vacuolen"- oder richtiger Tröpfchenbildung eintrete.

Es wurden zunächst Stoffe der Ammoniakreihe geprüft: keiner derselben bewirkte eine Veränderung an den rothen Blutkörperchen des Huhnes; weder nach Chlorammonium, noch nach Hydrazin, noch nach Methylamin oder Trimethylamin trat Tröpfchenbildung auf. Die kernhaltigen rothen Blutkörperchen des Huhns verhalten sich also in dieser Beziehung anders als die des Frosches.

Sodann wurde Phenylhydrazin injicirt. Phenylhydrazin ist auch für Vögel ein intensives Gift. In grossen Dosen tödtet es unter Athemnoth und Krämpfen, wahrscheinlich durch Umwandlung des gesammten Oxyhämoglobins in Methämoglobin. In mittleren Dosen macht es Verfettung der parenchymatösen Organe; in kleinen Dosen wirkt es als reines Blutgift. — Es bewirkt hochgradige Alteration der rothen Blutkörperchen (Taf. XIII Fig. 2 b). Diese besteht nun nicht in „Körnchen"-bildung wie beim Säugethier; vielmehr in Veränderungen, die den, durch Phenylhydrazin am Froschblutkörperchen hervorgerufenen, durchaus ähnlich sind. Die ersten Veränderungen constatirt man am Kern. Dieser tritt am normalen (ungefärbten) Blutkörperchen nur eben merkbar hervor; mit Methylviolett-Kochsalzlösung färbt er sich blassviolett. Beim, mit Phenylhydrazin vergifteten Thier zeigt der Kern deutliche Schrumpfungserscheinungen. Er ist verkleinert, verschmälert; seine Conturen sind unregelmässig. Dabei ist er stärker lichtbrechend geworden

und tritt scharf im Blutkörperchen hervor. Die Schrumpfung des Kernes ist oft so stark, dass er sich von dem umgebenden Protoplasma ablöst. — Später beginnt auch der Protoplasmaleib des rothen Blutkörperchens Veränderungen zu zeigen. Das Hämoglobin zieht sich zusammen, und erscheint entweder in, vom Kern fächerförmig ausgehende, Segmente angeordnet, oder es klumpt sich um den Kern zusammen und steht nur durch dünne Stränge mit Resten, die an der Peripherie haften geblieben sind, in Verbindung. Zusatz von Methylviolett-Kochsalzlösung bewirkt intensive Blaufärbung des Kernes, bezw. des Kernes sammt der ihn umgebenden Hämoglobinmasse, sodass ein unregelmässiger, grosser, stark blau gefärbter Klumpen im Centrum des Blutkörperchens erscheint. Auch die äusseren Conturen der Blutscheiben ändern sich; sie werden unregelmässig, zeigen Einkerbungen und Knickungen; kurz die rothen Blutkörperchen des Huhnes zeigen an Kern und Protoplasma dieselben Veränderungen, wie wir sie am Froschblutkörperchen als Folge von Phenylhydrazinvergiftung constatirt haben.

Ganz ähnlich wie das Phenylhydrazin wirkt am Huhn das Hydroxylamin, das, wie oben gezeigt, am Froschblutkörperchen Veränderungen nach zweierlei Richtungen hin verursacht. Beim Huhn erzeugt das Hydroxylamin nun nicht Tröpfchenbildung wie beim Frosch; es bethätigt seine Wirkung nur nach der anderen Seite hin, indem es Schrumpfung des Kerns, Zusammenballung des Hämoglobins, Verkleinerung des Umfanges, Zusammenziehung, Entfärbung und Granulirung des Protoplasmas hervorruft.

Die rothen Blutkörperchen des Huhns verhalten sich demnach, wenn sie auch bei Ammoniakderivaten keine Veränderungen zeigen, analog den Blutkörperchen des Frosches. Die Tröpfchenbildung im Protoplasma scheint also auf die Kaltblüter beschränkt zu sein. Die Ammoniakderivate können nicht als allgemeine Blutgifte bezeichnet werden; sie bewirken beim Säugethier und Vogel keine Veränderung der Gestalt und auch keine Verminderung der Zahl der rothen Blutkörperchen. Phenylhydrazin und Hydroxylamin bewirken nicht „Körnchen“bildung, wie am Kaninchenblutkörperchen, sondern erzeugen die gleichen Schrumpfungsprocesse an Kern und Protoplasma wie am Blutkörperchen des Frosches.

Die rothen Blutkörperchen der Eidechse.

Ganz ähnlich wie die rothen Blutkörperchen des Huhnes verhalten sich die Erythrocyten der Eidechse. Sie lassen keine „Vacuolen“- i. e. Tröpfchenbildung auf Injection von Ammoniakderivaten erkennen. — Jedoch ist hier die Einschränkung zu machen, dass bei vorgeschrittener Alteration der Blutscheiben durch Blutkörperchengifte (z. B. am 10. Tage

nach Injection von Hydroxylamin) sich ab und zu einzelne kleine Tröpfchen im Protoplasma finden. Sie treten hier ebenso als Spätwirkungen bei hochgradiger Blutalteration auf, wie wir sie am Froschblutkörperchen im Spätstadium der Phenylhydrazinvergiftung constatirt haben.

Phenylhydrazin bewirkt wiederum die gleichartigen Veränderungen wie am Blutkörperchen des Frosches, bezw. Huhnes (Taf. XIII Fig. 3 b). Auch hier sehen wir zunächst den Kern verändert: stärker conturirt, geschrumpft, verkleinert, deformirt, aus seiner Lage gebracht, nach der Seite verschoben, dabei eine Höhlung im Centrum des Erythrocyten zurücklassend. Das Hämoglobin ist zusammengeballt, die Conturen sind unregelmässig; das ganze Blutkörperchen ist geschrumpft und verkleinert.

Ganz ähnliche Veränderungen bewirkt Hydroxylamin (Taf. XIII Fig. 3 c). Mit der Zeit werden die Alterationen durch Phenylhydrazin wie durch Hydroxylamin immer stärker; es tritt nun auch vereinzelt scheinbare Durchlöcherung, in Wirklichkeit Tröpfchenbildung auf. Schliesslich bleiben nur spärliche, total degenerirte, rothe Blutkörperchen zurück, während gleichzeitig die Regeneration des Blutes, unter Bildung charakteristischer Jugendformen, anhebt.

Die rothen Blutkörperchen des Karpfens.

Wie beim Huhn und bei der Eidechse gelang es mir am Karpfen nicht, die beim Frosch so leicht und rasch hervorzurufende, „Vacuolen"-bildung durch Ammoniakderivate zu bewirken. Dagegen zeigten die Blutkörperchen des Fisches bei Phenylhydrazin und Hydroxylamin die gleichen Veränderungen: die Schrumpfung des Kernes und später des ganzen Blutkörperchens — wie die kernhaltigen Blutkörperchen des Vogels, der Reptilien und Amphibien. Fig. 5 b und c Taf. XIII zeigen die Uebereinstimmung der Veränderungen mit den, für die genannten Thierklassen, geschilderten. Bei längerwährender Vergiftung sehen wir auch hier, immerhin aber selten, kleine „Vacuolen" auftreten. — Das Blut zeigt schliesslich, nach 3—4 Wochen, ähnliche hochgradige Degeneration der rothen Blutkörperchen, wie bei Eidechsen und Fröschen, und gleichzeitig das Auftreten eigenthümlicher Elemente als Ausdruck der einsetzenden Regenerationsvorgänge.

Ueber das Schicksal der geschädigten Blutkörperchen wird Theil II, über die Ersatzbildung neuer Erythrocyten wird Theil III dieser Arbeit berichten.

II. Theil. Das Schicksal der durch Blutgifte veränderten rothen Blutkörperchen bei den fünf Wirbelthierklassen.

In dem ersten Theil dieser Arbeit wurden die charakteristischen Veränderungen geschildert, die an den rothen Blutkörperchen der Warm- wie Kaltblüter durch gewisse Blutgifte hervorgebracht werden. Es fragt sich nun, was aus den derartig veränderten Blutkörperchen wird. Die Veränderung der Blutscheiben ist eine partielle: nur ein bestimmter, relativ kleiner Theil derselben verfällt der Degeneration; der Rest des Protoplasmas bleibt eine Zeit lang noch functionsfähig; sonst könnte ja auch, da die Blutkörperchen sämmtlich in gleicher Weise verändert sind, das Leben nicht erhalten bleiben. — Werden nun die in den Blutscheiben entstandenen körnchen- oder kugelförmigen Gebilde ausgestossen, und stellt der übrigbleibende Rest wiederum ein gesundes, vielleicht etwas verkleinertes Blutkörperchen dar? Oder ist jedes veränderte Blutkörperchen dem Untergang geweiht? Welche Veränderungen geht es hierbei ein? Wo finden diese Veränderungen statt? Zu welchen Endproducten werden die geschädigten rothen Blutkörperchen verwandelt? In welchen Organen werden die definitiven Umwandlungsproducte abgelagert?

Die durch die verschiedenen Gifte in verschiedener Weise veränderten rothen Blutkörperchen verschwinden nach einer bestimmten Zeit vollständig aus dem Kreislauf. Die Blutkörperchengifte: Anilin, Toluylendiamin, p-Amidophenol, p-Amidobenzoesäureester, Nitrobenzol, Phenylhydrazin, Acetylphenylhydrazin, Phenylhydroxylamin, Hydroxylamin etc. bewirken also nicht nur Gestaltveränderungen — partielle Nekrosen — der rothen Blutkörperchen, sie führen auch zu hochgradiger Anämie, der hochgradigsten, die wir überhaupt experimentell erzeugen können. Dies wird durch die Zählung der rothen Blutkörperchen erwiesen.

1. Kaninchen von 2300 gr, mit 5 875 000 rothen Blutkörperchen in 1 cmm, erhält 3 gr p-Amidobenzoesäureäthylester. Zahl der rothen Blutkörperchen nach 4 Tagen: 2 995 000 in 1 cmm.

2. Kaninchen von 2200 gr, mit 6 102 000 rothen Blutkörperchen in 1 cmm, erhält 3 gr p-Amidobenzoesäureäthylester. Zahl der rothen Blutkörperchen nach 4 Tagen: 3 098 000 in 1 cmm.

3. Kaninchen von 1850 gr, mit 5 950 000 rothen Blutkörperchen in 1 cmm, erhält 0,1 gr Phenylhydrazin. Zahl der rothen Blutkörperchen nach 4 Tagen: 1 780 000 in 1 cmm.

4. Kaninchen von 2800 gr, mit 6 180 000 rothen Blutkörperchen in 1 cmm, erhält 0,2 gr Phenylhydrazin. Zahl der rothen Blutkörperchen nach 5 Tagen: 860 000 in 1 cmm.

Aus den angeführten Versuchsbeispielen ergiebt sich Folgendes: Die Zahl der Erythrocyten wird durch Blutkörperchengifte wie Phenylhydrazin, p-Amidobenzoesäureester etc. ausserordentlich herabgesetzt. Zu den stärksten Anämieen führen Phenylhydrazin und Hydroxylamin. Die Zahl der rothen Blutkörperchen kann von 6 Millionen herabgehen bis auf 1 Million oder selbst noch weniger. Dies ist anscheinend die äusserste Grenze. Um die Blutkörperchenzahl so weit herabzudrücken, war eine Dosis von 0,2 gr Phenylhydrazin, in fünf Dosen innerhalb 48 Stunden verabreicht, nothwendig. Dies war die Dosis, die von kräftigen Thieren gerade noch ertragen und mittelst deren die stärkste beobachtete Anämie erzielt wurde.

Es ist von Interesse, dass ein Sechstel der normalen Blutmenge genügt, um das Leben zu erhalten. Die Thiere, bei denen die Blutkörperchenzahl auf ein so tiefes Niveau gesunken ist, zeigen ein charakteristisches Verhalten. Sie hocken, in sich zusammengekrümmt, mit zurückgelegten Ohren und glatt anliegenden Haaren da — offenbar, um die Wärmeabgabe möglichst zu beschränken. Sie verharren regungslos in dieser Stellung und vermeiden jede spontane Bewegung; die Athmung ist flach (nicht dyspnoisch, wie man bei der geringen Zahl der Sauerstoffüberträger vermuthen könnte); es ist also die Muskelarbeit, wie die Wärmeabgabe auf das möglichst geringste Maass zurückgeführt.

Die niedrigste zu beobachtende Blutkörperchenziffer, z. B. von 1 Million, bedeutet nun nicht etwa, dass von den ca. 6 Millionen veränderten rothen Blutkörperchen 5 Millionen zu Grunde gehen und 1 Million erhalten bleiben. Hand in Hand mit dem Untergang geschädigter geht nämlich die Ersatzbildung neuer rother Blutkörperchen. Die Zahl 1 Million setzt sich zusammen aus der Summe der noch nicht zu Grunde gegangenen plus der inzwischen neugebildeten rothen Blutkörperchen. Es ist möglich, durch Zählung mit der Thoma-Zeiss'schen Zählkammer diese Zahlen genau zu bestimmen.

Die Veränderung der rothen Blutkörperchen ist so charakteristisch, dass die veränderten Blutscheiben mit Sicherheit von den neugebildeten normalen unterschieden werden können. Es wird dies noch erleichtert, wenn man als Mischflüssigkeit Methylviolett-Kochsalzlösung benutzt, weil dann die körnchenförmigen Ausscheidungen in den Erythrocyten durch ihre Blaufärbung noch deutlicher hervortreten.

Wie nun täglich oder alle zwei Tage durchgeführte Zählungen ergeben, werden schliesslich sämmtliche alte, geschädigte Blutkörperchen aus dem Kreislauf eliminirt und durch junge, normale ersetzt.

In den vier oben angeführten Versuchen ergab die Zählung der rothen Blutkörperchen:

	Normal	Gesammtzahl		Davon neugebildete	Veränderte	Also waren untergegangen	
1.	5 875 000	Nach 4 Tgn.	2 995 000	748 750	2 246 250	3 628 750	
		„ 8 „	3 860 000	3 358 000	501 890	5 373 110	= 99%
2.	6 102 000	„ 4 „	3 098 000	588 620	2 509 380	3 592 620	
		„ 8 „	4 030 000	3 546 400	483 600	5 618 400	= 99%
3.	5 950 000	„ 4 „	1 780 000	801 000	979 000	4 971 000	
		„ 8 „	2 540 000	2 286 000	254 000	5 696 000	= 99%
4.	6 180 000	„ 5 „	860 000	630 000	230 000	5 950 000	
		„ 10 „	2 280 000	2 269 000	11 000	6 169 000	= 99%

Genauere Tabellen über den zeitlichen Verlauf des Unterganges wie der Neubildung der rothen Blutkörperchen werden in Theil III dieser Arbeit gegeben werden. Aus unseren Zählungen ergiebt sich zunächst, dass in der That sämmtliche rothe Blutkörperchen, die die, für das betreffende Blutkörperchen charakteristischen, morphologischen Veränderungen zeigen, zu Grunde gehen. Die veränderten Blutkörperchen verschwinden bei p-Amidobenzoesäureäthylester langsamer, bei dem viel heftiger wirkenden Phenylhydrazin rascher aus dem circulirenden Blut. Nach 4 Tagen sind auch bei p-Amidobenzoesäureester bereits weit über die Hälfte der geschädigten Blutkörperchen eliminirt, nach 6 Tagen sind nur mehr 1 Million und weniger, nach 8 Tagen $^1/_2$ Million oder weniger in 1 cmm enthalten, und nach dem 10. bis 12. Tage findet man nur ganz vereinzelte, noch nicht aus der Blutbahn entfernte, stark veränderte, rothe Blutkörperchen. Man kann demnach sagen, dass der Untergang der Hauptmasse der rothen Blutkörperchen bei p-Amidobenzoesäureester innerhalb 8 Tagen, bei Phenylhydrazin aber noch weit rascher, innerhalb 4 Tagen, stattfindet.

Wie im I. Theil dieser Arbeit gezeigt, ist das Wesen der Vergiftung: das Absterben eines relativ kleinen Theiles des Protoplasmas und das Ausfallen desselben in Form von stark lichtbrechenden, leicht färbbaren Körnchen und Kugeln — bei den untersuchten Blutgiften überall dasselbe, aber die äussere Erscheinungsform bei den verschiedenen Giften und den verschiedenen Thierarten verschieden. Bei p-Amidobenzoesäureester, Anilin, Amidophenol, Toluylendyamin, Nitrobenzol finden wir je ein — oder seltener mehrere „Körnchen“ in den Erythrocyten; bei Phenylhydrazin und dessen Derivaten beobachten wir daneben erhebliche

Schrumpfung der Blutscheiben, bei Hydroxylamin Zerfall in wenige grosse oder zahlreiche kleine rosenkranzförmig aufgereihte, mit Hb gefärbte, Protoplasmakugeln. — Wir sehen nun die Körnchen von der Peripherie der Blutkörperchen sich entfernen, ihnen noch eine Zeit lang als keulenförmige Gebilde anhangen und schliesslich sich ganz loslösen. Wir finden sie dann frei im Blute umherschwimmen, kenntlich an ihrer starken Lichtbrechung und ihrer Färbbarkeit in Methylviolett-Kochsalzlösung (Taf. XIV Fig. 1a). (Wir wollen sie wegen dieses Färbungsvermögens kurz als „Blaukörner“ bezeichnen.) Nach der Ablösung der „Blaukörner“ bleibt der Rest des Blutkörperchens als hämoglobinhaltiger Mikrocyt zurück. Diese Mykrocyten können noch einige Zeit im Blute kreisen, gehen aber schliesslich zu Grunde, denn sie verschwinden bald aus dem Kreislauf. Die meisten Blutkörperchen werden vor oder nach der Abtrennung der körnchenartigen Gebilde zu Schatten und werden als solche eliminirt. Wo mehrere kleine Körnchen in einem Blutkörperchen vorkommen, wie bei Phenylhydrazin, entstehen Schatten mit zahlreichen lichtbrechenden Körnchen, oder — nach Auflösung des Stromas — eine Anzahl kleiner freier „Blaukörner“. — Bei Vergiftung mit Hydroxylamin erscheint das Blut ganz mit Zerfallsproducten überschwemmt. Massenhaft schwimmen grössere oder kleinere Kugeln umher, zum Theil ganz frei, zum Theil mit einem anhaftenden Schattenrest, zum Theil rosenkranzartig miteinander verbunden. Alle diese Gebilde führen Hämoglobin und färben sich mit Methylviolett-Kochsalzlösung mehr oder minder intensiv blau (Taf. XIV Fig. 1 b).

Neben den geschilderten Zerfallsproducten kommen im Blut noch andere Gebilde vor, die mit rothen Blutkörperchen zum Theil nichts zu thun haben. Wir finden zunächst kleine, stäbchenförmige oder ovale, ungefärbte, leicht granulirte Partikelchen (Taf. XIV Fig. 1 c). Sie liegen stets in kleinen Häufchen zusammen. Das Centrum erscheint dichter und stärker granulirt als der durchscheinende Randtheil. Mit Methylviolett-Kochsalzlösung färben sie sich blauviolett, und zwar das Centrum stärker als die Peripherie. Sie liegen meist in der Umgebung von weissen Blutkörperchen, und zwar von den stark granulirten, neutrophilen, polynucleären Leukocyten. Es liegt die Möglichkeit vor, dass sie durch Zerfall oder durch Abschnürung aus denselben entstanden sind.

Abschnürungsvorgänge an der genannten Leukocytenart kann man in der That beobachten. Man sieht an den kugelig zusammengezogenen, stark granulirten, weissen Blutkörperchen blasse, homogene Protoplasmakugeln aufgereiht, in der Weise, wie Fig. 1 d Taf. XIV es zeigt.

Schliesslich kann man den directen Uebergang von ganzen Leukocyten oder von Leukocytenanhäufungen in granulirte Massen beobachten (Taf. XIV Fig. 1 e). Bei allen Blutkörperchengiften findet neben dem Untergang rother Blutkörperchen starke — nicht nur relative, sondern auch absolute — Vermehrung der weissen Blutkörperchen statt (s. Theil III

dieser Arbeit). Man sieht nun zuweilen zwei bis viele Leukocyten miteinander verschmelzen. Die Grenzen der einzelnen Blutkörperchen verschwinden, die Kerne werden unsichtbar: eine granulirte Masse entsteht. Am Rande ist der Uebergang von Leukocyten in diese granulirten Schollen direct zu beobachten.

Es drängt sich die Frage auf, in welcher Beziehung alle diese geschilderten Zerfallsproducte zu den sogenannten Blutplättchen stehen. Die allgemeine Ansicht — der deutschen Forscher wenigstens — geht dahin, in den Blutplättchen nicht ein präexistirendes, drittes, körperliches Element des normalen Blutes anzuerkennen, sondern dieselben als Gebilde, die durch Läsion rother oder weisser Blutkörperchen, oder auch durch directe Ausfällung aus dem Plasma entstanden sind, anzusehen. Ueber die Eigenschaften der Blutplättchen ist man sich nicht einig; von verschiedenen Autoren werden verschiedene Kriterien angegeben; namentlich über ihre Färbung sind die Angaben verschieden, jedoch werden sie meistens als hämoglobinfrei geschildert.

Im frischen, unter den früher angegebenen Cautelen entnommenen, Blut von Kaninchen habe ich Blutplättchen niemals gesehen. Andererseits ist es unzweifelhaft, dass bei Läsionen des Blutes hinfällige körperliche Gebilde entstehen, die eben den Namen Blutplättchen erhalten haben. Von den von mir beobachteten Zerfallsproducten könnten am ehesten die in Fig. 1 c Taf. XIV wiedergegebenen Gebilde, die hämoglobinfrei sind und vielleicht von weissen Blutkörperchen stammen, als „Blutplättchen“ bezeichnet werden. In gewissen Fällen können auch die Trümmer der rothen Blutkörperchen den Eindruck von Blutplättchen machen. Bei Hydroxylamin z. B. findet man auf Schnitten durch Leber oder Milz etc. die Blutgefässe erfüllt mit kleinen, runden, gelblich gefärbten Scheiben oder Kügelchen, die auf den ersten Blick wie Blutplättchen erscheinen könnten. Indessen erkennt man bald den Unterschied: die Blutkörperchentrümmer sind stärker lichtbrechend, schärfer conturirt und besitzen reichlich Hämoglobin, was sich an ihrer intensiven Färbung durch Orange zu erkennen giebt. Man könnte ja diese Gebilde als „Blutplättchen“ bezeichnen, wenn man Blutplättchen allgemein als Degenerationsproducte von Blutkörperchen auffasst, zumal da wir in unserem Falle die Herkunft von zerfallenden Blutscheiben deutlich nachweisen können. Aber dies würde dazu dienen, den weiten und deshalb schlecht umgrenzten Begriff der Blutplättchen noch mehr auszudehnen. Es liegt in der That kein Bedürfniss vor, jene Gebilde anders als mit dem, ihre Entstehung gut kennzeichnenden Namen „Blutkörperchentrümmer“ zu bezeichnen.

Es ist natürlich, dass die hochgradigen Gestaltsveränderungen der rothen Blutkörperchen und das Vorhandensein massenhafter Bluttrümmer

zu einer Aenderung der inneren Reibung des Blutes und damit der Strömungsverhältnisse in den Gefässen führen müssen. Anstatt der regelmässig gestalteten Blutscheiben kreisen im Blut Erythrocyten mit körnchenförmigen Ausscheidungen, mit knopfförmigen Auswüchsen oder keulenförmigen Anhängen, maulbeer- oder stechapfelförmige Schrumpfungsformen, Mikrocyten, Schatten, isolirte Körnchen, lose aneinander hängende oder voneinander getrennte hämoglobingefärbte Protoplasmakugeln, dazu die von den weissen Blutkörperchen stammenden, amorphen oder blutplättchenähnlichen Trümmer. — Dass schliesslich das Plasma unter der Einwirkung der Gifte Veränderungen erfährt, ist ebenfalls anzunehmen. So ändert sich die Gerinnungsfähigkeit des Blutes, und zwar ist sie anfangs vermehrt, später, namentlich sub finem vitae, vermindert. Dass alles dies auf die Strömung des Blutes nicht ohne Einfluss sein kann, ist ohne Weiteres klar. Vor Allem wird die Fortbewegung in den kleinsten Gefässe und in den Capillaren behindert sein. Es wird nicht wundernehmen, wenn jene Gebilde irgendwo hängen bleiben, mit neu hinzukommenden verkleben, und so schliesslich einen Thrombus bilden.

Zeichen von Kreislaufstörungen bei Blutgiften zeigen sich beim Kaninchen vor Allem im Magen und in der Lunge. Im Magen finden wir am 2. oder 3. Tage nach subcutaner Injection von Phenylhydrazin, Hydroxylamin oder Aehnlichem, eine Anzahl von Hämorrhagieen. Dieselben sind nie diffus, sondern stets scharf umgrenzt, rund, von Stecknadelkopf- bis Linsengrösse; durch Hämatinbildung erscheinen sie schwarz gefärbt. Sie sind oft sehr zahlreich, am Fundus häufiger als am Pylorus. Später, am 3. oder 4. Tage, beobachten wir neben den Hämorrhagieen, oder vielmehr aus ihnen hervorgehend, kleine Geschwüre mit hämorrhagischem Grund. Dieselben sind linsen- bis erbsengross, rund, scharf conturirt. Betrachtet man die Magenwand von aussen bei durchfallendem Licht, so sieht man die Geschwüre von der normalen Schleimhaut durch eine weisse Linie (die Grenze dieser Schleimhaut) scharf abgesetzt. — In der Lunge finden sich erst bei grösseren Giftdosen Blutungen. Dieselben sitzen subpleural, und stellen kleine Infarkte dar. Sie sind, wie die Blutungen und Geschwüre der Magenschleimhaut, zurückzuführen auf Thrombosen in den betreffenden Endarteriengebieten. Der Nachweis dieser Gefässverlegungen wurde mittels der Methode der Selbstinjection [1]) geführt: Dem lebenden Thier wird eine Canüle in die Vena jugularis externa eingebunden, und durch dieselbe eine 37° warme Lösung von indigschwefelsaurem Natrium in 0,75 % Kochsalzlösung einlaufen gelassen. Während der Injection wird die eine Arteria cruralis geöffnet, sodass das Blut herausfliessen und durch die Indigcarminlösung ersetzt

---

[1]) Vergl. Heinz, Natur und Entstehungsart der bei Arsenikvergiftung auftretenden Gefässverlegungen, Virchow's Archiv Bd. 126 p. 495.

werden kann. Ich habe es für vortheilhaft gefunden, das Thier vor der Injection durch Morphin zu narkotisiren. Die Verblutung geschieht dann ohne Krämpfe, weil der anämische Reiz auf das, durch Morphin betäubte, Athemcentrum ohne Wirkung ist. Es fehlen darum auch die Gefässzerreissungen in der Lunge, die bei Erstickungskrämpfen sich häufig finden. — Das Indigcarmin färbt überall, wo es freie Gefässbahnen findet, das Gewebe blau. Wo aber Verlegungen vorhanden sind, kann es nicht vordringen; es lässt das, von einem verstopften Gefäss versorgte Gebiet ungefärbt, das sich dann als helle Insel von dem dunkelblau gefärbten Gewebe abhebt. Wir finden nun bei Vergiftung mit Blutgiften (z. B. bei einem Thier, das 48 Stunden vorher 0,125 gr Phenylhydrazin oder 0,75 gr Hydroxylamin subcutan erhalten hatte) im Magen runde, gut umgrenzte, ungefärbte Stellen von Linsen- bis Erbsengrösse, die sich unmittelbar nach der Injection scharf von dem umgebenden Gewebe abheben. Im Bereich dieser ungefärbt gebliebenen, verlegten, Gefässgebiete entstehen die Blutungen und Geschwüre. In der Lunge finden wir keilförmige, ungefärbte Herde, die sich später in Infarkte umwandeln.

Die Entstehung der Infarkte in der Lunge wie der Blutungen und Geschwüre im Magen ist dieselbe, wie ich sie früher bei acuter Arsenvergiftung beschrieben habe.[1]) Ausgangspunkt ist die Thrombosirung eines kleinen Gefässes. Zwecks mikroskopischer Untersuchung wurde die Magenschleimhaut mit Kochsalzlösung abgespült, dann ein Stück der Magenwand von einigen Centimeter Grösse, das zahlreiche kleinste Hämorrhagieen bezw. Geschwüre enthielt, auf einen Korkrahmen gespannt und durch Beschwerung mit Bleidraht in Formol oder Sublimat etc. und später in 50 %, 75 %, 90 % Alkohol versenkt. Dadurch wurde Schrumpfung und Zusammenrollung der Magenwand verhindert. Von der gehärteten Magenwand wurden geeignete Stellen, d. h. solche, die kleinste punktförmige Blutungen, oder ganz frische kleinste Geschwüre enthielten, ausgeschnitten und weiterbehandelt (z. Th. in Alauncarmin oder Hämalaun im Stück gefärbt und in Paraffin eingebettet). — Bei Serienschnitten kommt man nun auf die Stelle, wo die Blutung bezw. das Geschwür sitzt. In den frischesten Fällen zeigen sich die Zotten der Magenschleimhaut gut erhalten und mit ihrem Epithel versehen. Die Capillaren der Zotten sind strotzend mit Blutkörperchen gefüllt, und von einzelnen ausgetretenen rothen Blutkörperchen umlagert. — In späteren Stadien nehmen die ausgetretenen Erythrocyten an Zahl bedeutend zu; gleichzeitig fallen sie der Auflösung anheim; das Gewebe der Zotten ist dann mit gelben, braunen, schwarzen Pigmentpartikeln durchsetzt. — Noch später verschwinden die Epithelien, und beginnt die oberste Schicht der

[1]) Heinz, l. c.

Zotten nekrotisch zu werden, während sich der Austritt der rothen Blutkörperchen, ihr Zerfall und die Pigmentbildung immer weiter nach der Tiefe fortsetzen: ein Geschwür mit hämorrhagischem Grund ist entstanden. — Unterhalb der Zotten, im submukösen Gewebe, findet sich das thrombosirte Gefäss. Der Thrombus ist eigenthümlicher Art; man könnte ihn als „Bluttrümmer-Thrombus“ bezeichnen. Es finden sich, dicht zusammengedrängt, rothe Blutkörperchen in allen Stadien der Degeneration, mit den oben geschilderten Zerfallsproducten, daneben blutplättchenähnliche Massen, wenig zahlreiche Leukocyten, und anscheinend kein Fibrin. Bei Anwendung der WEIGERT'schen Fibrinfärbung jedoch färben sich einzelne Theile des Thrombus blau. — Die Blutungen und Geschwüre scheinen bestimmte Prädilectionsstellen zu haben. Sie treten nämlich häufig über Lücken in der Muskelwand des Magens auf, die durch Bindegewebe ausgefüllt sind. Diese Lücken stehen in Zusammenhang mit der Gefässvertheilung. Sie finden sich da, wo kleine Gefässstämmchen die Muskelwand durchsetzen.

Das Vorkommen von Hämorrhagieen und von circumscripten Geschwüren mit hämorrhagischem Grund in der Magenschleimhaut des Kaninchens ist geradezu charakteristisch für Blutkörperchengifte, sowohl für solche, die rothe Blutkörperchen ohne weitere Veränderung auflösen, wie für solche, die morphologische Veränderungen derselben und Bluttrümmerbildung bewirken. Sie werden, bei subacuter und subchronischer Vergiftung, kaum je vermisst. Sie treten vom 2. bis 3. Tage an auf, bleiben stets circumscript und entwickeln sich nur zu mässiger Grösse (bis zur Grösse eines Fünfpfennigstückes); jedoch können durch Verschmelzen von zwei benachbarten Geschwüren auch grössere Defecte entstehen.

Diese Geschwüre ähneln ganz dem runden Magengeschwür des Menschen: sie sind kreisförmig und von der umgebenden Schleimhaut scharf abgesetzt. Beide haben wahrscheinlich auch häufig dieselbe Ursache: Thrombose des ernährenden Gefässes. Das runde Magengeschwür findet sich ja häufig bei Anämischen. Wir beobachten bei denselben wenig resistente, leicht zum Untergang geneigte, daneben auch häufig in ihrer Form veränderte rothe Blutkörperchen. Hierdurch, sowie durch die Vermehrung der Blutgerinnbarkeit, die ja stets mit Auflösung von Blutkörperchen verbunden ist, dürfte sich das Vorkommen von Thrombosen und die Entstehung von circumscripten runden Geschwüren, die zu Blutungen neigen, erklären. — Eine grosse Differenz zwischen den, experimentell durch Blutgifte hervorgerufenen, Geschwüren des Kaninchenmagens und dem runden Magengeschwür des Menschen bleibt allerdings bestehen: Das runde Magengeschwür des Menschen ist progredient oder stationär und ist sehr schwer zu heilen, während die zahlreichen Magengeschwüre des Kaninchens die ausgesprochenste Tendenz zur Heilung haben, und bereits nach wenigen Wochen vollständig verschwunden sind.

Verstopfungen kleiner und kleinster Gefässe finden sich nun nicht nur in Lunge und Magen, sondern wahrscheinlich noch an sehr vielen anderen Orten, nur dass es an diesen wegen genügenden seitlichen Zuflusses nicht zu Infarktbildung kommt. Namentlich deutlich ist die Bildung kleinster Thromben in den Capillaren der Leber zu beobachten. Macht man einen dünnen (10—5 μ) Gefrierschnitt durch die Leber eines mit 0,125 gr Phenylhydrazin vergifteten, nach 2 Tagen getödteten Thieres, so fallen schon bei schwacher Vergrösserung in dem Präparat kleine runde oder wurstförmige, gelbe Gebilde in die Augen. Bei starker Vergrösserung sieht man nun, dass diese Gebilde in den capillaren Räumen, zwischen den Leberzellbalken liegen. Sie stellen trübkörnige oder krümelige Massen dar, in die zahlreiche, stark lichtbrechende Körper eingelagert sind, die sich durch ihre Gelbfärbung als Abkömmlinge von rothen Blutkörperchen erweisen. Bei scharfer Einstellung erkennt man nicht selten die Conturen eines Erythrocyts bezw. eines Schattens, mit den charakteristischen körnchen- oder knopfförmigen Gebilden. Es macht ganz den Eindruck, als ob eine Anzahl schwer geschädigter rother Blutkörperchen miteinander verbacken und nun im Begriff zu zerfallen wären, während sich gleichzeitig andere Blutelemente, weisse Blutkörperchen, Blutplättchen etc. anlagern. Es entsteht so ein capillarer Bluttrümmerthrombus, den man bald im Quer-, bald im Längsschnitt Lebercapillaren erfüllen sieht.

— — —

Durch die Auflösung einer grossen Anzahl rother Blutkörperchen muss eine beträchtliche Menge Blutfarbstoff frei werden. — Es geht schon in der Norm täglich eine bestimmte Menge von Erythrocyten im Blute zu Grunde; das Hämoglobin derselben verschwindet aber gleich im Moment des Entstehens, indem es in der Leber zu Gallenfarbstoff umgewandelt wird. In dieser Weise kann eine grosse Menge Blutkörperchen zu Grunde gehen, ohne dass in das Serum nachweisbare Mengen von Hämoglobin übertreten. Die Absonderung von Gallenfarbstoff, wie von Galle überhaupt, nimmt hierbei beträchtlich zu: es entsteht eine dickflüssige, sehr dunkel gefärbte, Galle. Durch diese Dickflüssigkeit kann es zu Verstopfung von Gallengängen kommen; der Gallenfarbstoff wird resorbirt und erzeugt Ikterus. Ikterus tritt namentlich bei plötzlicher Zerstörung sehr zahlreicher Blutkörperchen ein: so bei Einwirkung von Arsenwasserstoff, das als Gas von der grossen Resorptionsfläche der Lunge aufgenommen wird, und dadurch die Blutkörperchen in ihrer ganzen Masse angreifen und verändern kann, — während das langsamer resorbirte Arsenik die rothen Blutkörperchen nur allmählich schädigt und daher im Allgemeinen Ikterus nicht bewirkt. — Von den, von uns untersuchten, Blutkörperchengiften erzeugt Ikterus namentlich das Toluylendiamin (vergl. Stadelmann), das neben der

Körnchenbildung Abblassen der rothen Blutkörperchen und Verlust ihres Hämoglobins bewirkt, — ferner Phenylhydrazin, das, wie wir oben gesehen, zu hochgradigster Anämie führt, — schliesslich Hydroxylamin, das die weitgehendste Alteration der rothen Blutkörperchen zur Folge hat.

Uebersteigt die Auflösung der rothen Blutkörperchen eine gewisse Grenze, so vermag der Blutfarbstoff nicht mehr vollständig von der Leber aufgenommen zu werden, und erscheint im Plasma, dasselbe röthlich tingirend. Zum Nachweis centrifugirt man das Blut und findet dann das Plasma blassröthlich bis intensiv blutroth gefärbt. — Das Hämoglobin im Blutplasma ist gleichsam eine fremde Substanz für den Organismus, die derselbe durch sein Hauptausscheidungsorgan für gelöste fremde Substanzen, durch die Niere zu entfernen sucht. Hierbei wird aber die Niere selbst schwer geschädigt; sie lässt bald ausser dem Blutfarbstoff auch geformte Elemente, weisse und namentlich rothe Blutkörperchen durchtreten: Zu der Hämoglobinurie tritt Hämaturie. — Hämoglobinurie und Hämaturie wurden von uns beobachtet bei Vergiftungen durch grössere Dosen Blutgifte, die in 2 bis 3 Tagen zum Tode führten: so durch Hydroxylamin in Gaben über 0,1 gr, durch Phenylhydrazin in Dosen von 0,15 gr und mehr, durch p-Amidobenzoesäureester in Dosen von 5 bis 6 gr.

Es gelingt übrigens der Niere meistens nicht, sämmtlichen im Plasma gelösten Blutfarbstoff nach aussen abzuscheiden. Derselbe diffundirt nun auch in die Gewebe des Körpers, und wird dort theils diffus, theils in Form fester amorpher Partikel und Körnchen abgelagert. Das erstere geschieht in der Schleimhaut des Magens, die, anstatt röthlichweiss, bräunlichroth erscheint, im Lungengewebe, das, anstatt weiss oder rosa, sich schmutzig-bräunlich gefärbt zeigt, in serösen Membranen, im subcutanen Bindegewebe etc.

In fester Form wird der Blutfarbstoff, nach Umwandlung in amorphes, gelbbraunes, eisenhaltiges Pigment, mit Vorliebe in bestimmten Organen: in Leber, Lymphdrüsen und Knochenmark, abgelagert. Diese Organe wurden frisch, durch Zerzupfen oder durch Gefrierschnitt, untersucht. Vor dem Zerlegen durch das Gefriermikrotom wurden die Gewebsstücke auf 6—24 Stunden in 10—15 % Formollösung gebracht. Das hat den grossen Vortheil, dass selbst sehr weiche und lockere Gewebe, wie z. B. das Knochenmark, Zusammenhalt bekommen und in sehr dünne Schnitte zerlegt werden können, wodurch die Elemente in ihrer natürlichen Lagerung erhalten bleiben. Ferner wird das Hämoglobin durch Formol vorzüglich conservirt; selbst ganz geringer Gehalt an Blutfarbstoff lässt sich constatiren, sicherer als mit irgend einer Färbungsmethode, da wir ja eine specifische Farbenreaction auf Hämoglobin nicht besitzen. Noch deutlicher, als diffus vertheiltes Hämoglobin, treten körperliche Partikel, die durch Blutfarbstoff oder, aus diesem stammendes,

Pigment gefärbt sind, im Gefrierschnitt nach Formolbehandlung hervor. Schliesslich erscheinen im frischen Präparat die feineren Structuren, namentlich des Protoplasmas, viel deutlicher und prägnanter als im gehärteten und gefärbten: trübe Schwellung und fettige Degeneration sind neben der pathologischen Pigmentirung deutlich zu erkennen. — Im Formol-Gefrierschnitt bleibt zudem die Grösse der Zellen und Kerne fast unverändert erhalten, sodass man an ihnen Messungen vornehmen kann.

Bei allen Giften, die den Untergang zahlreicher Blutkörperchen herbeiführen, finden wir beim Säugethier reichliches Blutpigment in den Leberzellen abgelagert. Bei Vergiftung mit p-Amidobenzoesäureester, Anilin, Toluylendiamin, Nitrobenzol, Phenylhydrazin, Hydroxylamin sind die Leberzellen, je nach Intensität und Dauer der Vergiftung, mehr oder minder stark mit Pigment angefüllt (Taf. XIV Fig. 3). Das Pigment erscheint, als stärker lichtbrechende, gelbbraune Körnchen oder Krümelchen, zu Haufen vereinigt, in der Zelle neben dem Kern liegend. Bei reinen Blutgiften, wie z. B. bei p-Amidobenzoesäureester, ist die Pigmentirung die einzige Veränderung der Leberzellen. Bei Phenylhydrazin, Hydroxylamin, Anilin, die ausserdem intensive Protoplasmagifte darstellen, finden wir noch andere Degenerationserscheinungen: trübe Schwellung bezw. Verfettung leichten bis schwersten Grades. — Ausser in den Leberzellen findet sich Pigmentablagerung auch in dem interacinösen Bindegewebe. Hier finden wir das Pigment zum Theil extracellulär, in die Fasern des Bindegewebes eingelagert, zum Theil innerhalb spindelförmiger Zellen.

Ausser in der Leber wird Blutpigment bekanntlich in den Lymphdrüsen in grosser Menge deponirt. Die Mesenterialdrüsen des Kaninchens erscheinen bei Vergiftung mit Blutgiften vergrössert, ihr Querschnitt schwarzgrau gefärbt. Das Pigment erscheint in gelbbraunen, körnigen Massen einmal frei im Bindegewebe, zweitens in Bindegewebszellen und drittens in Lymphzellen eingelagert (Taf. XIV Fig. 2).

Auch im Knochenmark findet sich Pigment in Form stark lichtbrechender, gelber Körnchen, zum Theil frei im Stützgewebe, zum Theil in Zellen eingeschlossen (Taf. XIV Fig. 4 a).

Der Verbleib des Blutfarbstoffs bei Zerfall von rothen Blutkörperchen ist nach dem Gesagten leicht zu constatiren. Was aber wird aus den körperlichen Resten der Erythrocyten, den Schatten, den Mikrocyten, den Körnchen und Kugeln, kurz aus den gesammten Blutkörperchentrümmern? Offenbar ist es nothwendig, dass sie möglichst rasch aus der Blutbahn entfernt werden, damit sie nicht zu schwereren Kreislaufstörungen Anlass geben. Dass sie in bestimmten Gefässgebieten haften bleiben und dort Verstopfungen, „Bluttrümmerthromben“, mit

ihren Folgen: hämorrhagischem Infarkt und hämorrhagischen Geschwüren, herbeiführen können, haben wir oben dargelegt.

Das Abfangen von, im Blute kreisenden, Fremdkörpern geschieht bekanntlich zum Theil durch die weissen Blutkörperchen, zum Theil durch die Zellen gewisser Organe, insbesondere der Milz und Leber. — Die überall im Körper kreisenden Leukocyten vermögen, wie vielfach beschrieben, ganze rothe Blutkörperchen in ihrem Inneren aufzunehmen. Ob allerdings jemals normale, lebenskräftige Erythrocyten aufgenommen werden, dürfte zweifelhaft — jedenfalls kaum zu beweisen — sein. Uebrigens habe ich Leukocyten, die ganze rothe Blutkörperchen mit ihren. durch Blutgifte hervorgerufenen, charakteristischen Veränderungen in ihrem Inneren führten, nur sehr selten gesehen. Dies rührt wohl davon her, dass die in den Leukocyten aufgenommenen, von vornherein zum Zerfall neigenden rothen Blutkörperchen in denselben rasch weiter verändert werden. Aber auch Leukocyten mit Blutkörperchentrümmern oder mit amorphem Blutpigment trifft man im strömenden Blut durchaus nicht häufig an, wiewohl sicher anzunehmen ist, dass zahllose weisse Blutkörperchen sich des zerfallenden Blutkörperchenmaterials bemächtigen. Dies kommt daher, dass Leukocyten, die sich mit körperfremdem Material beladen haben, sehr rasch aus dem Kreislauf verschwinden. Im Inneren der Gewebe findet man dagegen massenhaft mit Bluttrümmern und Blutpigment beladene Leukocyten, so vor Allem in den Lymphdrüsen, in der Milz und im Knochenmark. Es scheinen namentlich die polynucleären neutrophilen Leukocyten zu sein, die Blutkörperchentrümmer in sich aufnehmen und weiter verarbeiten. Man sieht sie nicht nur in den eben genannten Organen, sondern auch an den verschiedensten anderen Orten, zunächst überall da, wo es lymphoide Apparate giebt, dann aber auch in parenchymatösen Organen, in Leber und Niere, hier und da verstreut. Sie enthalten meist als Endproduct der Umwandlung der rothen Blutkörperchen ein körniges, gelbbräunliches Pigment, das frisch wie nach Formolfixirung deutlich hervortritt.

Es scheint übrigens, dass die Ueberladung der Leukocyten (wie auch anderer Zellen s. später) mit Blutkörperchentrümmern bezw. Blutpigment für die Zellen selbst schädlich wird. Wir finden nämlich in den Lymphdrüsen, der Milz, dem Knochenmark pigmentbeladene Zellen, die am Kern deutliche Degenerationserscheinungen aufweisen. Der Kern verliert seine ursprüngliche Structur; an Stelle der normalen Anordnung der Kernfäden finden wir Zusammenklumpung der Chromatinsubstanz. Weiterhin sehen wir den Kern in mehrere starkgefärbte tropfenförmige Theilstücke zerfallen. Oft sieht man eine Anzahl stark tingirter, keulenförmiger Gebilde, die mit den spitzen Enden strahlenförmig nach innen convergiren, die Stelle des Kerns einnehmen. Die Kernsubstanz kann noch weiter zerfallen; man findet dann vereinzelte

stark gefärbte Partikel zwischen den braunen Pigmentkörnern innerhalb der Zelle.

Eine eigenthümliche Erscheinung beobachten wir im Knochenmarke. Dort werden solche mit Pigment beladene Zellen von den Riesenzellen aufgenommen. Man findet in denselben 1, 2 bis 3 Leukocyten mit braunem Blutpigment und mit in der eben beschriebenen Weise degenerirten Kernen (Taf. XIV Fig. 4b).

Neben den mit körnigem, bräunlichem Pigment beladenen Leukocyten finden wir andere, die diffus mit gelöstem Blutfarbstoff infiltrirt sind. Während jene mit SH NH_4 sich schwarz färben, geben diese keine Reaction, werden aber durch Orange lebhaft roth gefärbt. Sie führen zum Theil grosse regelmässige Granula, die sich mit Eosin färben: es sind also eosinophile Zellen. Sie zeigen aber infolge der Imbibition mit Blutfarbstoff ein abweichendes Färbungsvermögen: in Formol-Sublimat-Eisessig fixirten Präparaten färben sie sich mit Ehrlich-Heidenhain-Biondi'schem Farbengemisch nicht leuchtendroth, sondern dunkel- bis schwarzbraun. Sie finden sich vereinzelt in Lymphdrüsen, Milz und Knochenmark, in welch letzterem sie durch ihre Dunkelfärbung deutlich hervortreten. Beim Kaninchen finden sie sich nur vereinzelt; eine viel grössere Rolle spielen sie im Knochenmark vom Huhn, wie später auseinander gesetzt werden soll.

Die körperlichen Reste der Erythrocyten werden, sei es, dass sie direct dort abgefangen, sei es, dass sie durch Leukocyten dahin gebracht werden, schliesslich in bestimmten Organen deponirt. Von verschiedener Seite ist angegeben worden, dass rothe Blutkörperchen in toto in Zellen parenchymatöser Organe, z. B. der Leber eindringen und in denselben zerfallen. Ich habe die Organe auf diesen Punkt hin untersucht und zwar mit Methoden, die die rothen Blutkörperchen wie ihre Degenerationsproducte sehr gut conserviren (s. u.). Niemals habe ich in einer Leberzelle ein ganzes Blutkörperchen eingeschlossen gesehen. Es können zuweilen Bilder vorkommen, die Blutkörperchen in den Leberzellen vortäuschen, z. B. wenn ein Capillare gerade unter einem Zellbalken verläuft. Bei genauerem Zusehen aber erkennt man, dass die Blutkörperchen nicht in Leberzellen, sondern darüber oder darunter liegen.[1]) In den Leberzellen findet sich einzig amorphes Pigment. Dies entsteht offenbar in der Weise, dass gelöstes Hämoglobin in die Zellen eindringt und in denselben unter der Einwirkung des lebenden Protoplasmas in Form von gelbbraunen körnigen Massen ausgeschieden wird.

[1]) Anders mag es sich vielleicht verhalten, wenn die Leberzellen — wie z. B. bei Phosphorvergiftung — eine schwere Schädigung erfahren haben. — Das geschilderte Verhalten gilt nur für das Kaninchen; es ist aber sehr wohl möglich, dass die Hundeleber sich anders verhält.

Körperliche Erythrocytenreste finden sich vielmehr in dem mesenchymatischen Gewebsantheil der Leber und zwar vorwiegend in den Endothelzellen der Lebercapillaren, die zur Aufnahme von fremdem Material prädestinirt erscheinen und hierbei gewisse morphologische Veränderungen eingehen. Man sieht nämlich bei Vergiftung mit Blutkörperchengiften (z. B. 48 Stunden nach Vergiftung mit 0,125 gr Phenylhydrazin) in der Leber — neben den S. 330 erwähnten, kugel- oder wurstförmigen Capillarthrombosen — in den Capillaren spindelförmige, gelbe Gebilde. Dieselben liegen stets der Capillarwand an und springen mehr oder weniger in das Gefässlumen vor. Sie sind stark granulirt und enthalten ausserdem zahlreiche gelbgefärbte, dicht lichtbrechende Körner und Kugeln. Ihre regelmässige Contur lässt an Spindelzellen denken. Ein Kern ist nicht zu entdecken. Derselbe ist aber nur durch die dichten granulirten Massen verdeckt. Setzt man dem Präparat Hämatoxylinlösung zu, so taucht inmitten der Granula ein violetter Kern auf. Derselbe ist oval, zeigt ein kleines Kernkörperchen und feines, aber deutliches Kerngerüst. Ein ganz analoges Bild bietet das in Formol fixirte und gehärtete Präparat. Es kann wohl kein Zweifel sein, dass jene spindelförmigen Gebilde Endothelzellen der Lebercapillaren sind, die sich mit Trümmern von rothen Blutkörperchen beladen haben. Dabei haben sie eine morphologische Veränderung erfahren. Ihr Zellleib ist bedeutend grösser geworden; dies ist durch die Aufnahme fremden Materials leicht zu erklären; aber auch die Kerne sind verändert: sie sind breiter als die normalen Endothelkerne, mehr bläschenartig, und zeigen eine deutlichere Scheidung in Kerngerüst und Zwischensubstanz, während der ruhende (tingirte) Endothelkern mehr diffus gefärbt erscheint. Die Beladung mit Blutkörperchentrümmern scheint einen Reiz für die Endothelzellen zu bedeuten, durch den Zellleib und Kern schwellen, und letzterer seine chromatische Substanz zu einem deutlichen Kerngerüst anordnet. In einem Falle konnte ich in einer solchen bluttrümmerbeladenen, kugelig geschwollenen, Endothelzelle eine deutliche Mitose constatiren.

Der Hauptablagerungsort der Bluttrümmer ist die Milz. Wir sehen sie deshalb bei Vergiftungen mit den vielfach genannten Körpern, mit p-Amidobenzoesäureester, mit Phenylhydrazin, Hydroxylamin u. s. w., stark vergrössert, oft um das Vielfache ihres normalen Volumens. Die Consistenz ist um ein Bedeutendes vermehrt. Die Farbe ist tiefdunkelbraun, manchmal sogar schwarz bezw. grünlichschwarz. Die Bluttrümmer finden sich sowohl in den fixen Zellen wie in den Lymphzellen, wie in dem Bindegewebsstratum eingelagert. Hier werden die körperlichen Reste der Blutscheiben ihrer Auflösung entgegengeführt. Sie werden gelöst, gleichsam verdaut, und dann resorbirt. Sie ver-

schwinden damit bis auf Reste eisenhaltigen Pigments, das sich noch längere Zeit an Ort und Stelle erhalten kann.

Die Auflösung der Bluttrümmer findet unter der Einwirkung lebender Zellen, zum Theil innerhalb der Zellen statt. Ein sehr instructives Bild von den hierbei sich abspielenden Vorgängen liefert die Milz der Katze. Der Bau der Katzenmilz ist ein verhältnissmässig einfacher. Von der Milzkapsel gehen straffe, in gefärbten Präparaten durch ihre helle Farbe sich sofort kenntlich machende Bindegewebszüge ab, grössere Gefässe in sich führend. Zwischen ihnen spannt sich ein Netz feinerer Bindegewebsmaschen aus. An denselben sitzen Bindegewebszellen und Pulpazellen. Einzelne Lymphfollikel sind in dem lockeren Gewebe verstreut.

Fig. 5 Taf. XIV giebt ein Bild von Milzzellen einer Katze, die am 3. Tage nach der Injection von 0,25 gr Acetylphenylhydrazin starb. Bei der Katze finden wir, wie im ersten Theil dieser Arbeit berichtet wurde, in den rothen Blutkörperchen nicht die kleinen, mit Methylviolett sehr stark sich färbenden Körnchen, wie sie für Kaninchen bei Vergiftung mit Phenylhydrazinderivaten charakteristisch sind; sondern in jedem Blutkörperchen entsteht eine gelbgefärbte, ein Drittel bis die Hälfte der Grösse der Blutscheibe erreichende Kugel, die auf den ersten Blick einem Mikrocyten ähnlich sieht, von diesem aber durch ihre stärkere Färbung und schärfere Conturirung sich unterscheidet. Diese kugelförmigen, hämoglobinhaltigen Protoplasmakugeln trennen sich von den anhaftenden Stromaresten, und das Blut erscheint dann ganz aus solchen „Mikrocyten“ zu bestehen. Auf Schnitten durch die Organe sieht man alle Gefässe erfüllt von diesen eigenthümlichen Gebilden; von den ursprünglichen Blutkörperchen ist fast nichts mehr zu erkennen. Auch die Milz ist ganz von solchen „Mikrocyten“ erfüllt. Sie liegen zum grossen Theil frei in den Gewebsmaschen der Milz, zum Theil sehen wir sie in Zellen eingeschlossen. In diesen erscheinen einige in ihrer ursprünglichen Grösse und Gestalt; daneben sehen wir kleinere mit zackigen Conturen; diese gehen in unregelmässig gestaltete gelbbraune Partikel über, die die Zellen als körniges Pigment erfüllen. Figur 5 lässt diese Veränderungen deutlich erkennen.

Einen anderen, höchst merkwürdigen Process beobachten wir an der Milz von, mit p-Amidobenzoesäureester, Nitrobenzol etc. vergifteten Kaninchen. Fig. 6 Taf. XIV zeigt einen Schnitt durch die Umgebung eines kleinen Milzgefässes. Das Präparat ist in Formol-Sublimat-Eisessig fixirt, in Paraffin eingebettet; die $2\frac{1}{2}$—5 μ dicken Schnitte sind mit Ehrlich-Heidenhain-Biondi'schem Farbengemisch (24 Stunden lang) gefärbt. Bei dieser Färbung (durch das Orange-G.) treten die rothen Blutkörperchen, sowie Alles, was von denselben stammt, auf das Deutlichste hervor. Die Blutscheiben, wie die Bluttrümmer, färben sich dunkelbraun, und heben sich von den grüngefärbten Kernen, bezw. dem röthlichen

Protoplasma, scharf ab. — Wir sehen nun die rothen Blutkörperchen in ganz eigenthümlicher Weise um den Rand des Gefässes aufgereiht. Sie erscheinen nicht kreisrund, sondern nach der einen Seite hin, der Gefässwand zu, lang ausgezogen, bis zum Zwei-, Drei-, Vielfachen ihres Durchmessers. Bei genügender Vergrösserung erkennt man, wie sie schliesslich in dünne Schwänze übergehen, die die Gefässwand durchbohren, und in stark tingirten, im Milzgewebe liegenden Körnchen ihr Ende finden. Um die einzelnen Gefässe herum sind nämlich massenhaft dunkelbraun gefärbte, runde, ovale oder eckige Körnchen aufgereiht. Sie liegen ausserhalb des Gefässes, im Gewebe selbst. Zu ihnen treten die Enden der geschwänzten Blutkörperchen hin und vereinigen sich mit ihnen. Das directe Uebergehen der letzteren in die Körnchen ist an zahlreichen Stellen zu sehen. Da die Blutkörperchen nach dem Lumen des Gefässes zu ihre normale Rundung zeigen, und nur ihr nach dem Gewebe zugekehrtes Ende lang ausgezogen ist, so erhalten wir ein ganz merkwürdiges Bild (Taf. XIV Fig. 6a). Wir können es — mit einiger Phantasie — mit einem Beet noch unaufgeschlossener Crocosblüthen vergleichen: die Körnchen gleichen der Zwiebel; von dieser geht ein langer dünner Stiel aus, der sich in die geschlossene Blüthe, das rothe Blutkörperchen, fortsetzt.

Wie haben wir nun dieses Bild zu erklären? Zunächst müssen wir uns vergewissern, dass nicht etwa ein Kunstproduct vorliegt, dass nicht beim Fixiren, beim Färben oder Schneiden, durch einen Zufall ein solches Bild vorgetäuscht wird. Von etwas Derartigem ist aber durchaus nicht die Rede: Bei jedem einzelnen Präparat constatiren wir das gleiche Verhalten; auch bei anderen Fixirungs- und Färbungsmethoden (z. B. Formol-Alaunkarmin-Pikrinsäure), erkennen wir (wenn auch nicht so sinnfällig wie bei Färbung mit Ehrlich-Heidenhain-Biondi'schem Dreifarbengemisch) nebeneinander aufgereihte, nach der Gefässwand hin lang ausgezogene rothe Blutkörperchen, die mit ihrem schwanzartigen Ende die Gefässwand durchbohren und mit körnchenartigen Gebilden sich vereinigen.

Zu weiterer Controle wurde noch folgender Versuch angestellt: Ein durch p-Amidobenzoesäureester vergiftetes Kaninchen wurde durch Morphin narkotisirt, die beiden Arteriae crurales geöffnet, und das Blut von der Vena jugularis externa her so gründlich wie möglich durch warme 0,75 % Kochsalzlösung ausgespült. Falls die Blutkörperchen nicht mit ihren Fortsätzen in der Gefässwand festsässen, so war zu erwarten, dass sie theilweise herausgespült würden (eine gänzliche Ausspülung der Milz durch Infusion von der Vena jugularis her ist nicht zu erreichen), oder dass wenigstens ihre regelmässige Aufreihung gestört würde. Nichts von diesem trat ein: Es zeigte sich genau dasselbe Bild, wie es oben geschildert wurde.

Das prägnanteste Bild wird hervorgerufen durch Vergiftung mit p-Amidobenzoesäureester, der, wie schon öfter erwähnt, in jedem einzelnen Blutkörperchen ein körnchenartiges Gebilde entstehen lässt, sonst aber die Blutscheiben kaum verändert. Die Körnchenbildung giebt nun auch die Erklärung für das merkwürdige, in den Gefässen der Milz sich bietende, Bild. Die, um das Gefäss herumliegenden, die Hämoglobinfärbung zeigenden Körnchen sind jene, mit Methylviolett sich intensiv färbenden „Blaukörner". Diese werden als nekrotisches, gewissermaassen körperfremdes, Material in der Milz abgefangen. Sie bleiben in den Gefässen hängen und dringen in das darunterliegende Gewebe ein. Die Blutkörperchen können nicht folgen: sie werden nach den Körnchen zu ausgezogen, oft um das Vielfache ihres Durchmessers; — daher die schwanzförmigen Fortsätze, die mit den Körnern in Verbindung stehen. Diese Verbindung ist oft sehr dünn, fadenförmig. Sie verläuft theils gerade, theils geschlängelt, indem der Schwanzfortsatz sich um ein entgegenstehendes Hinderniss herumbiegen muss. — Die Verbindung kann reissen, und das Blutkörperchen schwimmt dann wieder frei im Lumen (Taf. XIV Fig. 6a).

Es findet also folgender Process statt: Die rothen Blutkörperchen gelangen in die Gefässe der Milz, bleiben dort haften, und zwar mit ihren, meist an der Peripherie sitzenden, Körnchen. Diese dringen durch die Gefässwand in das Milzgewebe ein, bleiben dabei durch einen immer mehr sich verlängernden und verjüngenden Fortsatz mit den Blutkörperchen verbunden, bis derselbe reisst und das letztere wieder frei wird, während die Körnchen um die Gefässwand herum aufgereiht bleiben. Das frei gewordene Blutkörperchen hat etwas an Grösse verloren; aber es vermag offenbar seinen Functionen als Blutüberträger, eine Zeit lang wenigstens, noch zu genügen, bis es selbst der Auflösung anheimfällt.

Es fragt sich nun, ob das geschilderte Verhalten der Milz eigenthümlich ist, oder ob auch an anderen Orten ähnliche Processe sich abspielen. Ich untersuchte daher Leber, Lymphdrüsen und Knochenmark nach dieser Richtung hin, fand aber nirgends ähnliche Bilder. Das „Ablegen" der rothen Blutkörperchen in der oben geschilderten Weise findet also nur in der Milz statt. Es muss dies offenbar von einer besonderen, der Milz allein zukommenden, Eigenschaft abhängig sein. Einmal könnte die Verlangsamung des Blutstromes in der Milz die Ursache des Haftenbleibens der körnchentragenden rothen Blutkörperchen sein. Dann hätten wir aber Aehnliches in den Lymphdrüsen oder im Knochenmark zu erwarten. Es müssen also specifische anatomische Besonderheiten an der Milz, bezw. an den Milzgefässen, vorhanden sein. Das Festhaften der Blutkörperchen wird wohl durch ein besonderes Verhalten des Endothels der Milzgefässe, gegenüber anderen Gefässen, begründet sein. In der That sind die Endothelien der Milzgefässe

abnorm gebaut. Böhm und Davidoff schildern sie (in ihrem bekannten Lehrbuch) als cubische Epithelien. Ich fand folgendes Verhalten: Da, wo die rothen Blutkörperchen dichtgedrängt die Gefässwand umsäumen, ist von Endothel nichts wahrzunehmen. An anderen Stellen sind dagegen die Endothelien unverdeckt; dann erkennt man unregelmässig cubische, ja zuweilen sogar cylindrische Zellen mit grossem ovalen Kern. Es scheint, als ob diese Zellen stark vermehrungsfähig und leicht ablösbar und vielleicht auch amöboider Bewegung fähig seien. Auf Fig. 6 b sieht man cubische, bezw. cylindrische Zellen an der Gefässwand aufgereiht; einige davon scheinen sich zu theilen und eine Tochterzelle nach dem Lumen zu abzustossen; vereinzelte Zellen sieht man völlig losgelöst im Innern des Gefässes. — Es ist also zweifellos eine besondere Beschaffenheit des Endothels der Milzgefässe zu constatiren und durch diese dürfte auch das Haftenbleiben der Blutkörperchen und die Intussusception der Körnchenbildungen bedingt sein.

Der Sinn des Vorganges ist nun ohne Weiteres verständlich: Indem das rothe Blutkörperchen den degenerirten Protoplasmatheil abstösst, kehrt es, etwas verkleinert, aber sonst noch functionsfähig, in den Kreislauf zurück; das Körnchen aber ist festgelegt, und kann nicht mehr zur Bildung von Thrombosen beitragen.

Das Schicksal der rothen Blutkörperchen beim Huhn.

Im ersten Theil dieser Arbeit wurden die Gestaltveränderungen der rothen Blutkörperchen des Huhns bei Vergiftungen mit verschiedenen Blutgiften besprochen. Dieselben bestehen nicht, wie beim Säugethier, in Ausscheidung von stark lichtbrechenden, intensiv färbbaren Körnern und Kugeln, vielmehr zeigt zunächst der Kern Veränderungen: Schrumpfung, Zusammenklumpung, Deformation, eventuell auch Dislocation; später finden wir Zusammenziehung des Hämoglobins, Unregelmässigwerden der Conturen, Schrumpfung des ganzen Zellleibs. Die intensivsten Schädigungen bewirken, wie beim Säugethier, Phenylhydrazin und Hydroxylamin. — Die veränderten rothen Blutkörperchen gehen zu Grunde; sie verschwinden sämmtlich aus dem Kreislauf. Daher finden wir — analog wie beim Kaninchen, — eine hochgradige Abnahme der Zahl der rothen Blutkörperchen. Als normale Zahl fand ich (als Mittel aus mehrfachen Messungen) bei vier gesunden Thieren:

4 060 000 — 3 866 000 — 4 035 000 — 3 996 000 — rothe Blutkörperchen in 1 cbmm. Bei Vergiftung mit Phenylhydrazin bezw. Hydroxylamin ging diese Zahl innerhalb 24 Stunden herab auf bezw. 1 836 000 — 1 460 000 — 1 620 000 — 1 640 000.

Beim Huhn erfolgt die Elimination der veränderten rothen Blutkörperchen weitaus rascher als beim Säugethier. In 24 Stunden ist

bereits die niederste Zahl erreicht; nach 3 Tagen sind sämmtliche geschädigte rothe Blutkörperchen aus dem Kreislauf verschwunden; später finden wir nur noch normale — neugebildete — Erythrocyten. Wie wir im III. Theil dieser Arbeit zeigen werden, erfolgt auch die Regeneration neuer Blutkörperchen viel rascher als beim Kaninchen, ja rascher als bei irgend einem Mitglied einer anderen Wirbelthierklasse: sie verläuft in wenigen Tagen, während sie beim Kaninchen 2—3 Wochen erfordert.

Es gehen also beim Huhn in der kurzen Zeit von 3 Tagen circa 4 000 000 rothe Blutkörperchen pro cbmm zu Grunde. In den, am ersten, zweiten, dritten Tage nach der Vergiftung gemessenen, Zahlen sind ja — wie schon früher erwähnt — nicht nur die noch nicht aus dem Kreislauf verschwundenen, geschädigten Blutkörperchen enthalten, sondern es sind da auch die inzwischen neugebildeten Erythrocyten mitgezählt. In Wirklichkeit gehen alle, in der geschilderten Weise veränderten rothen Blutkörperchen innerhalb dreier Tage zu Grunde. Denn vom vierten Tage ab findet man nur noch normale, neugebildete Erythrocyten im Blut.

Welches ist nun das Schicksal aller dieser, dem Untergange geweihten rothen Blutkörperchen? — Bei der Auflösung von Erythrocyten wird Hämoglobin frei. Dieses wird, wie beim Säugethier — von den Leberzellen zu Gallenfarbstoff verarbeitet. Daher finden wir beim Huhn eine hochgradige Steigerung der Gallenproduction. Die Stühle, die übrigens — ähnlich wie beim Kaninchen — nach verschiedenen Blutgiften diarrhöisch werden, sind grasgrün gefärbt. Bei der Section erscheint die Gallenblase strotzend mit Galle gefüllt. Kann die stark pigmentirte, dickflüssige Galle nicht vollständig und rasch genug eliminirt werden, so kommt es zu „hepatogenem“ Stauungs- oder Resorptions-Ikterus. Ikterus finden wir am zweiten oder dritten Tage nach Vergiftung mit Phenylhydrazin oder Hydroxylamin. Vorher wird derselbe durch die nach diesen Giften beim Huhn regelmässig auftretende Methämoglobinbildung verdeckt.

Bei dem Untergang grosser Blutmengen vermag, wie wir am Kaninchen sahen, die Leber nicht sämmtliches Hämoglobin in Gallenfarbstoff umzuwandeln. Es wird dann ein beträchtlicher Theil des Blutfarbstoffes in „hämatogenes“ Pigment umgewandelt, und in den Leberzellen in Form gelbbrauner Körnchen abgelagert. Die Pigmentirung derselben ist geradezu charakteristisch für alle, Blutkörperchen rasch und in grosser Menge auflösenden Gifte. Beim Huhne gehen nach Vergiftung mit Phenylhydrazin bezw. Hydroxylamin ca. 4 000 000 rothe Blutkörperchen in sehr kurzer Zeit zu Grunde. Ich erwartete daher als etwas ganz Selbstverständliches, die am Säugethier so oft gesehene Erfüllung der Leberzellen mit hämatogenem, eisenhaltigem Pigment beim Huhn wiederzufinden. Aber nichts Derartiges trat ein; zu keiner Zeit — weder am ersten oder zweiten Tage nach der Ver-

giftung, noch später — war von den charakteristischen, unmöglich zu übersehenden Pigmenthaufen in den Leberzellen etwas zu constatiren. Ich will gleich hier bemerken, dass die niederen Wirbelthierklassen sich ganz analog verhalten, dass also beim Huhn, bei der Eidechse, beim Frosch und Karpfen, im Gegensatz zum Kaninchen, niemals in den Leberzellen Blutfarbstoff in Form von körnigem Pigment auftritt.

Was wird nun aus den massenhaft zu Grunde gehenden rothen Blutkörperchen, bezw. aus dem bei dem Untergang entstehenden Blutfarbstoff? Wird sämmtliches frei gewordenes Hämoglobin in der Leber in Gallenfarbstoff verwandelt? Dies ist nach unseren Erfahrungen am Kaninchen nicht wahrscheinlich. Oder findet eine Umwandlung in ein Blutpigment statt und nicht in ein körniges, festes Pigment, sondern in einen diffus in der Zelle vertheilten, löslichen Abkömmling des Hämoglobins? Ist dieses Pigment eisenhaltig oder nicht? Oder vielmehr: giebt es mit den gewöhnlichen Fe-Reagentien die Reactionen auf freies oder locker gebundenes Fe_2O_3 oder nicht? Die Reactionen wurden theils an frischen, theils an durch Alkohol gehärteten Präparaten angestellt. Namentlich wurde auch die von Hall angegebene Methode angewandt, die kleinste Mengen Eisen bei Erhaltung der normalen Zellstructur nachzuweisen erlaubt. Frische Stücke der Leber, in Schwefelammonium gebracht, färbten sich graugrün, liessen aber — nach Zerzupfen oder nach Zerlegung mit dem Gefriermikrotom — körnige Ausscheidungen von schwarzem Schwefeleisen, oder auch nur deutliche Dunkelfärbung des Protoplasmas in den Leberzellen n i c h t erkennen, ebensowenig die in Schwefelammon-Alkohol (nach Hall) gehärteten Stücke. Es hat also eine Umwandlung des Hämoglobins in amorphes oder diffus vertheiltes eisenhaltiges Pigment in den Leberzellen nicht stattgefunden. — Eine Reaction jedoch scheint dafür zu sprechen, dass gleichwohl die Leberzellen, wenigstens zeitweise, Hämoglobin oder einen demselben nahe verwandten Blutfarbstoff in sich gelöst enthalten. Behandelt man nämlich mit Hämalaun gefärbte Schnitte mit Orange-G (ganz kurzes Verweilen in gesättigter wässriger Lösung), so nimmt das Protoplasma der Zellen an Stelle des blauvioletten einen rothvioletten Ton an: dem Blau des Hämatoxylins hat sich das Roth des Orangefarbstoffs beigemischt. Da aber der Blutfarbstoff zu Orange die grösste Affinität besitzt, und beim normalen Huhn eine ähnliche rothviolette Färbung bei gleicher Behandlung nicht eintritt, so können wir schliessen, dass die Leberzellen Hämoglobin oder einen nächsten Abkömmling desselben aufgenommen haben.

Während beim Kaninchen das interacinöse Gewebe der Leber verhältnissmässig nur geringe Mengen von Zerfallsproducten der rothen Blutkörperchen enthält, ist dasselbe beim Huhn von massenhaften, aus zerfallenden rothen Blutkörperchen hervorgehenden Trümmern erfüllt.

Ehe wir an die Schilderung dieser Verhältnisse gehen, seien einige

Besonderheiten in dem histologischen Bau der Hühnerleber kurz erwähnt. Die Leberzellen des normalen Huhnes haben nach Messungen an Gefrierschnitten folgende Dimensionen:

16,50:13,75 μ; — 15,40:14,85 μ; — 15,40:13,75 μ; 14,85:13,75 μ; — 14,30:14,30 μ.

Der Kern ist rund oder oval und besitzt einen Durchmesser von 6,6 μ; — 7,15 μ; — 6,6 μ; — 6,05 μ; — 6,05 μ. Das Protoplasma zeigt im Gegensatz zu den Leberzellen der Säugethiere schöne regelmässige Granulirung. Die Granula sind ebenso deutlich am frischen wie am fixirten und gefärbten Präparat. Bei letzterem geben sie den Leberzellen ein schönes glänzend gekörntes Aussehen. — Diese Granula nun scheinen bei Auflösung grosser Blutmengen sich mit Hämoglobin zu imprägniren; denn man sieht sie bei Orangefärbung (nach vorheriger Hämalaunfärbung) diesen, Hämoglobin electiv färbenden, Farbstoff aufnehmen. Sie sind es, die bei dieser Doppelfärbung dem Protoplasma der Leberzellen den eigenthümlichen rothvioletten Farbenton verleihen.

Des Weiteren enthält die Hühnerleber mehr interacinöses Gewebe als die Leber des Kaninchens. Die die Acini trennenden Septa sind breiter, und auch das zwischen den Zellbalken sich findende Bindegewebe ist mächtiger und zellreicher — während beim Kaninchen bekanntlich das zwischen den Zellbalken befindliche Gewebe nur schwach entwickelt ist. Schliesslich enthält die Leber des Huhns im Gegensatz zu der des Kaninchens eine ziemlich reichliche Menge lymphoiden Gewebes. Dasselbe findet sich theils als runde Knötchen zwischen den Acini, theils als weithin verlaufende Stränge, von denen aus auch zwischen die Zellbalken Ausläufer sich erstrecken. Die Vertheilung des lymphoiden Gewebes scheint eine unregelmässige zu sein. In manchen Partieen der Leber finden sich zahlreiche Knötchen und Stränge, in anderen vermisst man sie fast ganz. Jedoch ist das Vorkommen dieser lymphoiden Elemente für die Hühnerleber etwas ganz Normales; ich constatirte dasselbe bei sämmtlichen untersuchten, gesunden wie durch Blutgifte vergifteten, Thieren.

Bei dem Untergang zahlreicher Blutkörperchen ist nun das interacinöse Gewebe erfüllt von massenhaften rothen Blutkörperchen und deren Degenerationsproducten (Taf. XIV Fig. 7). Wir finden normal erscheinende — neugebildete — Blutkörperchen frei im Innern der Gefässe, daneben zahlreiche, die die typischen, früher beschriebenen Veränderungen zeigen. Neben diesen finden wir aber nun eine grosse Anzahl von Degenerationsformen, wie sie im strömenden Blute nicht vorkommen. Wir sehen rothe Blutkörperchen mit dislocirtem, an die Zellwand gedrücktem Kern und kugeligem, hämoglobingefärbtem Leib; oder der Kern ist in mehrere, schlecht färbbare, Partikel zerfallen; oder er ist ganz verschwunden, und an der Stelle des kernhaltigen Blut-

körperchens findet sich ein gelbgefärbtes, kugeliges oder elliptisches Gebilde.

Auch der Leib der rothen Blutkörperchen zeigt Zerfallserscheinungen: Die Blutscheiben können in mehrere Stücke auseinanderfallen; — zuweilen ist der Erythrocyt, unter gleichzeitigem Verschwinden des Kernes, in eine grosse Zahl mehr oder minder regelmässiger scheibenähnlicher Gebilde zerfallen. Wir hätten also auch hier, bei dem mit kernhaltigen Blutkörperchen versehenen Huhn, „Blutplättchen", deren Entstehung durch Zerfall normaler Erythrocyten evident ist.

Es fragt sich nun: findet die Umwandlung der durch die Blutgifte geschädigten rothen Blutkörperchen in die eben beschriebenen Zerfallsproducte im freien Lumen der Gefässe, oder im Innern von Gewebe, sei es im Bindegewebsstroma, sei es innerhalb von Zellen, statt? Das erste dürfte ausgeschlossen sein; denn sonst müssten wir die geschilderten Degenerationsformen auch im strömenden Blut, bezw. in anderen Gefässgebieten und Organen finden. Dies ist aber nicht der Fall. — Ein Theil der rothen Blutkörperchen im interacinösen Gewebe der Leber geht sicher im Innern von Zellen zu Grunde. Es ist dies oft nicht leicht festzustellen, da ja die rothen Blutkörperchen selbst einen Kern besitzen, und man daher nicht entscheiden kann, ob der gesehene Kern dem Blutkörperchen oder einer Gewebszelle angehört. In vielen Fällen ist aber eine sichere Entscheidung zu treffen, wo man nämlich die Auflösung des Kerns des rothen Blutkörperchens constatiren kann, und dabei die zerfallende Blutscheibe an einen ovalen oder langgestreckten (Endothel- oder Bindegewebs-) Kern angelagert findet (Taf. XIV Fig. 7). Namentlich das Zerfallen in „Blutplättchen" scheint innerhalb von Zellen stattzufinden. Diese Zellen, die die degenerirenden rothen Blutkörperchen aufnehmen, sind spindel- oder sternförmige Zellen, wohl z. Th. identisch mit den KUPFFER'schen Sternzellen. In ihnen findet auch die schliessliche Umwandlung in gröbere oder feinere Körnchen gelbbraunen, eisenhaltigen Pigmentes statt. Stellt man an Präparaten vom 3. oder 4. Vergiftungstage die Reaction auf Eisen an, so sieht man die Leberzellen frei von eisenhaltigem Pigment, in dem interacinösen Gewebe dagegen finden sich eisenhaltige kleinere oder grössere Partikel, theils frei im Gewebe, theils in Zellen eingeschlossen (daneben aber auch massenhafte Blutkörperchentrümmer, die die Eisenreaction nicht geben).

Neben der Leber ist es vor Allem die Milz, die beim Huhn die bei dem raschen Zerfall der rothen Blutkörperchen entstehenden Trümmer aufnimmt. Die Milz des Huhnes zeigt neben strafferen, grössere Gefässe führenden, Septa und von diesen ausgehenden Bindegewebszügen, kleine lymphoide Zellen und grössere, mit breitem Protoplasmasaum versehene Pulpazellen. Die kleineren Gefässe: kleinste Venen und Capillaren, besitzen ein eigenartiges Endothel. Die Endothelzellen sind nicht dünn und flach, sondern stellen eng aneinander stossende, ovale oder

cubische, epithelähnliche Zellen dar. Diese kleinsten Gefässe sind gewöhnlich von einer oder mehreren Reihen spindelförmiger Zellen mit grossem bläschenförmigen Kern umgeben, die allmählich in die grossen, cubischen oder polyedrischen Pulpazellen übergehen. Ausser diesen und den lymphoiden Zellen finden sich naturgemäss, — wenn auch immerhin selten, — auch mehrkernige, granulirte Leukocyten in der Milz. — Das ganze Gewebe ist nun bei Zerfall zahlreicher Blutkörperchen erfüllt von Zerfallsproducten verschiedenartigster Form und Gestalt (Taf. XIV Fig. 8). Wir finden rothe Blutkörperchen mit, in einzelne Trümmer sich auflösendem oder allmählich unfärbbar werdendem, Kern; wir sehen die Blutscheiben in stark gelbgefärbte Hämoglobinkugeln verwandelt, oder in mehrere grosse, oder viele kleinere Scheiben („Blutplättchen") zerfallen. Diese Zerfallsproducte liegen z. Th. in Zellen eingeschlossen, zum grösseren Theil aber frei im Gewebe. — Neben den „Blutplättchen", den gelben Hämoglobintropfen und Kugeln, finden wir in Leukocyten wie in Pulpazellen eisenhaltiges Pigment. — Wie beim Kaninchen scheint auch beim Huhn die Anhäufung von Pigment bildenden Massen innerhalb von Zellen den letzteren allmählich zum Schaden zu gereichen. Wir sehen hier wie dort den Kern seine normale Gestalt und Structur verlieren und in einzelne Fragmente zerfallen, und schliesslich die ganze Zelle degeneriren.

Ein dritter Ort, an dem beim Huhn Zerfallsproducte der rothen Blutkörperchen deponirt werden, ist das Knochenmark; und zwar ist es der lösliche Theil der Blutzelle, das Hämoglobin, das hier in grosser Menge abgelagert wird. — Im dritten Theil dieser Arbeit wird der histologische Bau des Knochenmarks vom Huhn genauer geschildert werden. In demselben ist (wie bei allen Wirbelthieren) das Erythrocyten bildende Gewebe mit lymphoidem, bezw. Leukocyten bildendem, Gewebe eng vereinigt. Den grösseren Theil des letzteren bilden beim Huhn grosse, granulirte, eosinophile Zellen. Neben diesen finden sich kleine Herde lymphoider Zellen. — Bei Untergang zahlreicher Blutzellen nehmen nun jene eosinophilen Zellen Hämoglobin (oder einen diesem nächstverwandten Blutfarbstoff) in sich auf, und zwar gelöst, — nicht als körniges Pigment oder als krystallinische Ausscheidung. Bei Färbung mit Hämalaun-Orange färbt sich ihr Protoplasma lebhaft roth, fast in gleicher Intensität, wie die im Innern der Gefässe liegenden rothen Blutkörperchen. Es kann auf diese Weise eine ganz erhebliche Menge Blutfarbstoff von jenen Knochenmarkselementen aufgenommen werden. Bei Färbung mit Ehrlich-Heidenhain-Biondi'schem Farbengemisch zeigen die mit Hämoglobin beladenen eosinophilen Zellen dieselbe Variation in ihrer Färbung, die wir schon beim Kaninchen erwähnt haben: die Granula erscheinen nicht rothgefärbt, sondern tiefbraun bis schwarzviolett. Ganz dasselbe Verhalten zeigen die eosinophilen Zellen beim Frosch. — Es scheint eine allgemeine Beziehung zwischen eosinophilen Zellen und Hämoglobin

zu bestehen: die eosinophilen Zellen sind anscheinend besonders befähigt Hämoglobin in gelöster Form aufzunehmen. Zur Aufnahme körperlicher Pigmentartikel scheinen die anderen Arten von Leukocyten, insbesondere die polynucleären neutrophilen geeignet. Dem entspricht auch, dass bei diesen die Eisenreaction ein positives Resultat ergiebt, während die mit Orange sich intensiv färbenden eosinophilen Zellen weder beim Kaninchen, noch beim Huhn, noch beim Frosch mit Schwefelammonium Schwarzfärbung geben.

Die eosinophilen Zellen spielen im Knochenmark des Huhnes eine grössere Rolle als beim Kaninchen. Aus ihnen ist weitaus der grösste Theil des sogenannten lymphoiden Antheils des Knochenmarks zusammengesetzt. Die Aufnahme gelösten Blutfarbstoffes durch die eosinophilen Zellen des Hühnerknochenmarks hat offenbar folgenden Zweck: beim Huhn geht die Regeneration der rothen Blutkörperchen nach grossen Blutverlusten ungemein rasch vor sich. Die Stätte der Regeneration ist aber das Knochenmark, und zwar der aus Erythroblasten bestehende, in Gefässwände eingeschlossene Gewebsantheil. Dieser ist dicht von Complexen eosinophiler Zellen umgeben. Indem diese sich nun mit dem gelösten Blutfarbstoff beladen, bieten sie den jugendlichen (hämoglobinfreien! s. später) Erythroblasten aus nächster Nähe das erforderliche Hämoglobin dar.

Das Schicksal der rothen Blutkörperchen beim Frosch.

Während bei den Warmblütern die Degeneration geschädigter, wie die Regeneration neuer Blutkörperchen rasch und in ganz bestimmten Zeiträumen, — bei Kaninchen z. B. in 3 Wochen, beim Huhn innerhalb 6 Tagen — erfolgt, spielen sich diese Vorgänge beim Kaltblüter viel langsamer und viel weniger regelmässig ab. Dies hängt wohl damit zusammen, dass der Kaltblüter schon normal sein Blut viel langsamer und seltener erneuert, als der Warmblüter. Beim Säugethier scheint alle 4—6 Wochen eine Erneuerung des Blutes stattzufinden, beim Vogel geht sie wahrscheinlich noch rascher vor sich; — beim Frosch dagegen erfolgt sie nur einmal im Jahre, in der dem Laichgeschäft folgenden Periode (vergl. Theil III dieser Arbeit). — Beim Frosch tritt zwar die Veränderung der rothen Blutkörperchen durch Blutgifte rasch ein; aber der weitere Verlauf dieser Veränderungen, die Festlegung und schliessliche Auflösung derselben, erfordert viel mehr Zeit als beim Warmblüter. Wir sehen auch beim Frosch die geschädigten Blutkörperchen aus dem Kreislauf verschwinden, aber dies geschieht viel langsamer; noch nach 4 Wochen sind hochgradig veränderte rothe Blutkörperchen im Blute enthalten.

Die Auflösung zahlreicher rother Blutkörperchen giebt sich beim

Frosch, ebenso wie beim Warmblüter, in der Production reichlicher, dunkelgrüner, dickflüssiger, die Gallenblase prall füllender Galle zu erkennen. Durch Resorption derselben kann beim Frosch, wie beim Kaninchen und Huhn, Ikterus entstehen. Die Pigmentbildung in den Leberzellen, die für Säugethiere so charakteristisch ist, vermissen wir beim Frosch ebenso wie beim Huhn. Während aber bei diesem die Orangefärbung die — wenigstens zeitweise — Durchtränkung der Leberzellen mit Hämoglobin, bezw. einem, diesem nächst verwandten, Blutfarbstoff erkennen lässt, fällt bei der Froschleber diese Reaction negativ aus. Offenbar erfolgt der Zerfall der rothen Blutkörperchen beim Frosch, — wie überhaupt beim Kaltblüter, — so langsam, dass die Leberzellen den jeweilig frei werdenden Blutfarbstoff sofort in Gallenfarbstoff überzuführen vermögen.

Die Leberzellen des — normalen — Frosches haben folgende Dimensionen:

24,75 : 16,50 μ; — 33,00 : 18,15 μ; — 24,75 : 22,00 μ.
26,40 : 17,60 μ; — 23,65 : 20,90 μ.

Der Kern besitzt einen Durchmesser von 11,0 μ; — 11,55 μ; — 12,10 μ; — 11,55 μ; — 11 μ.

Das Protoplasma der Zellen ist fein gekörnt; der Kern ist rund oder oval, bläschenförmig, und zeigt deutliche Kernmembran und deutliches Kerngerüst. Die Froschleber zeigt nicht die regelmässige Vertheilung von strahlig gebauten Acini und interacinösem Gewebe. Sie besteht aus unregelmässig verlaufenden Zellbalken und dazwischen befindlichen kleineren und grösseren Gefässen. Die Zellbalken bestehen gewöhnlich aus einer Doppelreihe von Zellen; zwischen denselben verläuft ein mit den gewöhnlichen Methoden nicht darstellbarer feinster Gallengang; die Kerne der Leberzellen liegen in dem, dem Gallengang abgewandten, gleichsam basalen Theil der Zellen. Das zwischen den Zellbalken befindliche, interstitielle Gewebe zeigt neben Bindegewebs- und Endothelkernen reichliche Pigmentzellen.

Bei Untergang zahlreicher Blutkörperchen finden sich die durch die einzelnen Gifte typisch veränderten Erythrocyten, bezw. ihre Degenerationsproducte zwischen den Leberbalken z. Th. in den Gefässen, aber nicht frei, sondern von der Gefässwand bezw. ihrem Endothel festgehalten, z. Th. in dem interstitiellen Bindegewebe bezw. in den in diesem enthaltenen, spindelförmigen Zellen eingelagert. Wir finden also hier analoge Verhältnisse wie beim Huhn.

Neben der Leber ist es hauptsächlich die Milz, die Zerfallsproducte der rothen Blutkörperchen in sich aufnimmt und weiter verarbeitet. Die Milz des Frosches stellt normal eine, dem Mesenterium des Enddarms eingelagerte, graurothe Kugel dar. Bei Untergang zahlreicher Blutscheiben erscheint sie bedeutend vergrössert, von schwarzbrauner oder grünlichschwarzer Farbe und von grösserer Consistenz. Sie ist auf das

Dichteste mit Blutkörperchen und Blutkörperchentrümmern angefüllt. Die Erythrocyten machen hier alle Stadien der Verwandlung bis zur Auflösung durch. Wir sehen aus ihnen gelbgefärbte Kugeln mit dislocirtem, nach der Peripherie hin verdrängtem Kern entstehen. Der Kern zerfällt in einzelne Partikel und verschwindet. Die Erythrocyten zerfallen in einzelne scheibenförmige Bruchstücke; schliesslich entstehen gelbe Hämoglobintropfen oder bräunliche Pigmentschollen, die theils von den Pulpazellen der Milz oder von weissen Blutkörperchen aufgenommen werden, theils frei im Milzstroma liegen.

Aehnliche Degenerationsformen von rothen Blutkörperchen wie in der Milz, finden wir vereinzelt auch im Knochenmark. Hier sehen wir auch noch, als für den Blutzerfall sehr charakteristische Gebilde, grosse Leukocyten, die sich mit gelöstem Blutfarbstoff beladen haben. Bei Doppelfärbung mit Hämalaun und Orange springen sie als intensiv roth gefärbte Kugeln mit blauem Kern ins Auge. Sie zeigen grosse regelmässige, eosinophile Granula. Bei Färbung mit Ehrlich-Heidenhain-Biondi'schem Farbengemisch erscheinen sie nicht leuchtendroth, sondern dunkelrothbraun bis schwarzbraun, ja fast violettschwarz. Der Vergleich analoger Schnitte, die einerseits mit Hämalaun-Orange, andererseits nach Ehrlich-Heidenhain-Biondi gefärbt sind, lässt keinen Zweifel übrig, dass die Leukocyten mit schwarzvioletten Granulationen und die leuchtendrothen Kugeln mit blauem Kern identisch sind. Wir finden hier dasselbe Verhalten, wie wir es beim Kaninchen und Huhn beobachtet haben: nämlich, dass die eosinophilen Zellen sich mit Vorliebe des gelösten Hämoglobins bemächtigen, während Blutkörperchentrümmer und körniges Blutpigment von anderen Leukocytenformen, namentlich von den polynucleären, neutrophilen Leukocyten, aufgenommen werden.

Eidechse.

Bei der Eidechse (Lacerta viridis) finden wir ganz dieselben Verhältnisse wie beim Frosch, weshalb wir uns bei der Schilderung derselben kurz fassen können. Bei der Eidechse dauert es, wie bei den übrigen Kaltblütern, sehr lang, ehe die veränderten Blutkörperchen aus dem Kreislauf verschwinden, während andererseits die Regeneration neuer bezw. die Ausbildung fertiger rother Blutkörperchen sehr langsam erfolgt. Der Untergang zahlreicher Blutkörperchen giebt sich in der Production reichlicher dunkelgrüner Galle zu erkennen. In die Leberzellen wird — wie beim Huhn und Frosch, im Gegensatz zum Kaninchen — Blutpigment nicht abgelagert. Die Leberzellen der normalen Eidechse zeigen folgende Dimensionen:

16,50:13,75 μ; — 15,40:14,85 μ; — 17,05:12,65 μ;
13,75:13,75 μ, 15,95:12,10 μ.

Der Kern: 8,70 μ, — 7,70 μ, — 7,15 μ; 8,00 μ; — 7,70 μ.

Die Leberzellen sind ganz erfüllt von dichten feineren und gröberen Granula; daneben finden sich überall kleinere und grössere Fetttropfen. Die Zellbalken bestehen im Allgemeinen aus Doppelreihen von Zellen; zwischen denselben verlaufen feinste Gallengänge, in denen man zuweilen gelbgrünliches Pigment sehen kann; die Kerne finden sich in den dem Gallengang abgewandten, basalen Theil der Leberzellen.

Die Zerfallsformen der rothen Blutkörperchen sind ganz die gleichen wie beim Frosch. Sie finden sich zum Theil in dem interstitiellen Bindegewebe der Leber, zum Theil in der Milz, zum Theil im Knochenmark abgelagert. Die Milz der Eidechse liegt im Mesenterium des Enddarms; sie ist klein, nierenförmig und von graurother Farbe. Bei Einwirkung von Blutgiften ist sie ganz bedeutend vergrössert, verbreitert, verdickt und namentlich verlängert. Das mikroskopische Bild ist dem der Froschmilz ganz analog.

Fisch.

Von Fischen benutzte ich zu meinen Versuchen Weissfische und Karpfen. Erstere hatte ich der Billigkeit halber gewählt, bin aber bald von der Benützung dieses Materials abgekommen. Die Weissfische erfordern fortwährend strömendes und luftdurchleitetes Wasser. Trotz sorgfältiger Behandlung zeigen sie sich wenig widerstandsfähig und gehen leicht von selbst ein. Viel geeigneter sind Karpfen, die man in einem Bottich, dem Leitungswasser in dünnem Strahl zuströmt, bequem halten kann. Die Veränderungen der rothen Blutkörperchen des Karpfens durch Blutkörperchengifte sind im I. Theil dieser Arbeit beschrieben. Am wirksamsten erwiesen sich — wie bei allen übrigen Wirbelthierklassen — Phenylhydrazin und Hydroxylamin. Diese Gifte verursachen auch beim Fisch ausgesprochene Methämoglobinbildung, die man sehr bequem an den Kiemen beobachten kann. Ist das Methämoglobin verschwunden, so tritt nach einigen Tagen allmählich immer mehr zunehmende Anämie ein. Der Untergang und die Fortschaffung der geschädigten rothen Blutkörperchen, erfordert beim Fisch — wie beim Kaltblüter überhaupt — eine lange Zeit, viel länger als beim Säugethier oder gar beim Vogel. Es finden sich daher noch nach 2—3 Wochen veränderte rothe Blutkörperchen im Blut. Dabei ist die Blutregeneration eine sehr langsame, sodass man zu dieser Zeit noch keine ausgebildeten neuen Erythrocyten beobachtet. Daraus entsteht ein Zustand hochgradiger Anämie, ähnlich wie wir ihn beim Frosch geschildert haben. Wie bei diesem, beobachtet man — neben seltenen rothen Blutkörperchen und allmählich an Zahl zunehmenden Jugendformen von solchen — massenhaft Leukocyten. Das Blut stellt dann eine blassröthliche milchig-trübe Flüssigkeit dar. Die

Organe erscheinen hochgradig anämisch. In einem früheren Stadium zeigt die Leber dunkelbraune Farbe. In ihr findet Umwandlung von Hämoglobin und reichliche Bildung dunkelgrüner, dickflüssiger Galle statt. Dagegen zeigen die Leberzellen, wie beim Huhn, bei der Eidechse und beim Frosch, keine Spur von Pigmentablagerung. Die vier Wirbelthierklassen mit kernhaltigen rothen Blutkörperchen stehen in dieser Beziehung in strictem Gegensatz zu den Säugethieren, in deren Leberzellen reichlich Blutpigment in körniger Form abgelagert wird. Die Leber des Karpfens zeigt folgende histologische Eigenthümlichkeiten. Die Leberzellen sind cubisch oder polyedrisch. Frisch untersucht (im Formol-Gefrierschnitt) zeigen sie folgende Dimensionen:

31,51 : 21,92 μ, Kern 9,59 μ
27,40 : 21,92 „ „ 9,59 „
32,98 : 20,55 „ „ 10,29 „
32,98 : 21,92 „ „ 9,59 „
31,51 : 28,77 „ „ 9,59 „

Das Zellprotoplasma ist fast ganz durchsichtig; nur neben dem Kern oder in der Peripherie der Zelle findet sich ein kleines Häufchen feiner Körner. Gegen einander sind die Leberzellen sehr deutlich abgegrenzt. — Der Kern ist von einer dichten Kernmembran umgeben; er zeigt bläschenförmige Structur, ein deutliches Kerngerüst und einen grossen Nucleolus. Gehärtet und gefärbt geben die Leberzellen ein sehr prägnantes und einfaches Bild. — Zwischen den Zellbalken ist nur sehr spärliches Zwischengewebe enthalten; es giebt sich durch vereinzelte schmale, langgestreckte Kerne (von Endothel- oder Bindegewebszellen) zu erkennen. Sehr charakteristisch sind die Gallengänge vom Fisch gestaltet. Sie besitzen ein schmales, aber ungemein hohes Cylinderepithel. Die Dimensionen gehen aus folgenden Zahlen hervor. In dem durch Fig. 9 Taf. XIV wiedergegebenen Präparat besitzen die Leberzellen einen durchschnittlichen Durchmesser von ca. 27 und 20,5 μ, ihre Kerne einen solchen von 8,5 μ. Die Epithelien der Gallengänge sind an ihrer Basis ca. 5,5 μ breit, ihre im untersten Sechstel befindlichen ovalen Kerne zeigen die Durchmesser 9,0 und 5,0 μ; die Höhe der Epithelzellen beträgt 30 bis 60 μ. — In dem die Gallengänge umgebenden Bindegewebe finden sich häufig Herde lymphoiden Gewebes mit charakteristischen Lymphzellen mit runden Kernen und schmalem Protoplasmasaum. — Neben diesen Lymphknötchen finden sich nun Herde eines höchst eigenthümlichen Gewebes. Dasselbe besteht aus ovalen, cubischen oder polyedrischen Zellen von bedeutenden Dimensionen: Durchmesser: 29,5 : 24,5; — 28,0 : 22,5; — 22,5 : 22,5. Diese Zellen sind erfüllt von grossen, runden, regelmässigen Granula; sie erscheinen durch dieselben dunkel gefärbt und heben sich daher deutlich von den hellen, durchsichtigen Leberzellen ab. Diese Granula zeigen sich nun bei Blutzerstörung durch Blutgifte gelb gefärbt; bei Hämalaun-Orange-

Färbung weisen sie den für Hämoglobin charakteristischen rothen Farbenton auf. Die Kerne ähneln — soweit sie gut erhalten — den Kernen der Leberzellen. Bei den meisten dieser blutfarbstoffführenden Zellen sind sie aber in Degeneration begriffen, schlecht färbbar oder in einzelne Partikel zerfallen. Bei manchen Zellen sind sie ganz verschwunden; bei diesen Zellen beobachten wir auch nicht mehr die regelmässigen grossen Granula, sondern eine unregelmässige Körnelung mit mehr bräunlichem, amorphem Pigment. Welches die Bedeutung dieser Zellgruppen ist. — die, wie bemerkt, im interacinösen Gewebe in der Umgebung der Gallengänge, stets mit lymphoidem Gewebe vergesellschaftet sich fanden — ist nicht klar; ich suche sie durch eine möglichst getreue Nachbildung wiederzugeben (Taf. XIV Fig. 9).

Die Hauptablagerungsstätte der durch die Blutgifte abgetödteten rothen Blutkörperchen ist die Milz. Dieselbe ist stark vergrössert und tief dunkelroth gefärbt. Sie ist mit Blutkörperchen vollgestopft. Die Erythrocyten zeigen alle Stadien des Zerfalls. Die resultirenden Hämoglobintropfen. „Blutplättchen“, Pigmenthaufen etc. sind zum kleineren Theil den Milzzellen, zum grösseren Theil dem bindegewebigen Stroma eingelagert: kurz, wir finden hier ganz dieselben Verhältnisse, wie wir sie bei der Milz des Frosches geschildert haben.

III. Theil. Die Neubildung der rothen Blutkörperchen bei den fünf Wirbelthierklassen.

Beständig gehen im Organismus der Wirbelthiere alte, hinfällig gewordene, rothe Blutkörperchen zu Grunde und werden durch neugebildete, lebenskräftige ersetzt. Beim Warmblüter, Säugethier und Vogel, haben die rothen Blutkörperchen eine sehr beschränkte Lebensdauer. Beim Menschen soll dieselbe 4 Wochen betragen, wie man — allerdings sehr vage — aus der vierwöchentlichen Menstruationsperiode schliesst. Noch rascher erfolgt die Blutneubildung bei den Vögeln, bei denen sich schon normaler Weise Jugendformen der rothen Blutkörperchen, die beim Säugethier nur bei abnorm gesteigerter Regeneration auftreten, im strömenden Blute finden. — Viel langsamer verläuft die Bildung neuer Erythrocyten bei den Kaltblütern. Beim Frosch z. B. findet die Erneuerung des Blutes nur einmal im Jahre, nach der Laichzeit statt, wie aus dem Verhalten des Knochenmarkes und dem Auftreten von Jugendformen im Kreislauf geschlossen werden kann.

Abgesehen von dieser allmählichen, physiologischen Regeneration findet plötzliche, massenhafte Neubildung von rothen Blutkörperchen

statt, wenn aus irgend einer Ursache ein erheblicher Blutverlust eingetreten ist. Bedeutender Verlust an rothen Blutkörperchen kann herbeigeführt werden einmal durch künstliche Blutentziehung oder durch Zerreissung von Gefässen, zweitens durch Einwirkung von Blutkörperchengiften. Die grossartigsten Anämieen lassen sich auf diesem zweiten Wege erzielen. Durch Aderlass kann man einem Thiere ein Drittel bis die Hälfte seines Blutes entziehen; durch unsere Blutkörperchengifte werden aber — wie in Theil I und II dieser Arbeit gezeigt wurde — sämmtliche rothe Blutkörperchen morphologisch verändert, abgetödtet und aus dem Kreislauf fortgeschafft. Es kommt also thatsächlich zur Erneuerung des gesammten Blutes. Das Thier vermag den Verlust seiner sämmtlichen rothen Blutkörperchen zu überwinden, weil der Untergang und die Elimination der Erythrocyten nicht plötzlich, sondern innerhalb einer gewissen Frist verläuft (vgl. Theil II dieser Arbeit).

Will man also eine möglichst intensive Neubildung rother Blutkörperchen veranlassen, so wird man sich der Vergiftung mit Blutkörperchengiften bedienen. Diese Methode hat aber noch einen weiteren Vorzug vor der Blutentziehung durch Aderlass. Die durch Blutkörperchengifte geschädigten Erythrocyten weisen charakteristische, morphologische Veränderungen auf, die man am frischen, unbehandelten Präparat, wie namentlich nach Zusatz von Methylviolett-Kochsalzlösung, leicht und deutlich erkennen kann. Dies ermöglicht uns, die Geschwindigkeit, mit der die geschädigten rothen Blutkörperchen aus dem Kreislauf entfernt werden, zu bestimmen. Es erlaubt uns aber auch, den Process der Neubildung der rothen Blutkörperchen zahlenmässig zu verfolgen. Neugebildete rothe Blutkörperchen zeigen bekanntlich keine durchgreifenden Unterschiede gegenüber den noch vorhandenen älteren; wohl aber unterscheiden sie sich auf das Deutlichste von den durch Blutgifte geschädigten, morphologisch veränderten rothen Blutkörperchen. Finden wir am zweiten, dritten, vierten etc. Tage nach der Vergiftung normal ausschauende Erythrocyten in den Gefässen, so wissen wir, dass dieselben junge, neugebildete Formen sind. Ihre Zahl können wir nun nicht nur abschätzen, sondern von Tag zu Tag genau feststellen. — Indem wir mittels des Thoma-Zeiss'schen Zählverfahrens einmal die Gesammtzahl der vorhandenen Erythrocyten, zweitens die Zahl der morphologisch veränderten, i. e. vergifteten, und drittens die der normal erscheinenden, i. e. neugebildeten, bestimmen, können wir einerseits die Ausscheidung der geschädigten, andererseits die Neubildung normaler Blutkörperchen in allen Stadien verfolgen.

An den neugebildeten Erythrocyten können wir nun untersuchen, ob diese jugendlichen Formen gegenüber den älteren rothen Blutkörperchen in Bezug auf Grösse, Gestalt, Färbung etc. gewisse Unterschiede erkennen lassen.

Wir wissen ferner, dass bei stark gesteigerter Blutregeneration ge-

wisse embryonale Formen, bezw. Vorstufen der rothen Blutkörperchen, die sich sonst nur in den blutbildenden Organen finden, in das strömende Blut übertreten. Bei den Säugethieren sind dies die sog. kernhaltigen rothen Blutkörperchen, bei den Vögeln, Reptilien, Amphibien, Fischen sind es spindelförmige hämoglobinlose, sehr hinfällige Gebilde, die in der Periode gesteigerter Regeneration neben rothen und weissen Blutkörperchen ein drittes körperliches Element des Blutes darstellen.

Die Neubildung der rothen Blutkörperchen findet in ganz bestimmten Organen statt. Dasjenige Organ, in welchem beim Säugethier, Vogel, Reptil und schwanzlosen Amphibium unbestrittener Maassen hauptsächlich die Bildung von rothen Blutkörperchen erfolgt, ist das Knochenmark. Inwieweit die Milz und die Lymphdrüsen an der Erneuerung der Erythrocyten betheiligt sind, ist strittig. Die Bildung der rothen Blutkörperchen innerhalb des Knochenmarks findet in einem ganz bestimmten Gewebe, dem Erythroblastengewebe, statt. Es ist unbedingt daran festzuhalten, dass nur dasjenige Organ als Bildungsstätte für rothe Blutkörperchen anzuerkennen ist, in welchem Erythroblasten zu einem Gewebe vereinigt sind, und in welchem sich Mitosen dieser Erythroblasten finden. Das Erythroblastengewebe ist bei allen Wirbelthieren mit dem lymphoiden, bezw. Leukocyten bildenden „Leukoblasten“-Gewebe räumlich innig verbunden; dagegen bestehen morphologisch wie physiologisch zwischen Erythroblasten und Leukoblasten tiefgehende Unterschiede.

Die Erythroblasten, die Mutterzellen, bezw. Jugendformen der rothen Blutkörperchen, sind von diesen letzteren wesentlich verschieden. Die Jugendformen des — kernlosen — Säugererythrocytes sind z. B. kernhaltig; die Erythroblasten von Huhn, Eidechse, Frosch, Fisch sind hämoglobinfrei. Eine der schwierigsten Aufgaben ist, zu ermitteln, in welcher Weise die Umwandlung der Erythroblasten in die fertigen rothen Blutkörperchen erfolgt.

Die Regeneration der rothen Blutkörperchen bei dem Kaninchen.

1. Der zeitliche Verlauf der Bluterneuerung.

Um über den zeitlichen Verlauf der Blutneubildung Auskunft zu erhalten, wurden täglich bezw. alle 2 Tage Zählungen der rothen Blutkörperchen vorgenommen. Als Mischflüssigkeit wurde Methylviolett-Kochsalzlösung (Methylviolett bei Zimmertemperatur in 0,75 % Kochsalzlösung gelöst) benutzt. Es wurde in jedem Quadrat zunächst die Gesammtzahl der rothen Blutkörperchen bestimmt, sodann wurden die durch ihre „Blaukörner“ (s. Theil I) charakterisirten veränderten rothen Blutkörperchen und schliesslich die normalen neugebildeten Erythrocyten

gezählt. Die Resultate dieser systematisch durchgeführten Zählungen sind in Tabelle I—IV wiedergegeben.

Die Tabellen enthalten erstens die Veränderungen der Gesammtzahl, zweitens die Zahl der veränderten und drittens die Menge der neugebildeten rothen Blutkörperchen. In Tabelle I und II ist auch die Hämoglobinmenge nach Gowers bestimmt. Bei Phenylhydrazinvergiftung war dies wegen der Braunfärbung des Blutes durch Methämoglobinbildung nicht möglich. In Tabelle I und II ist ferner der Processantheil, den die vergifteten und die neugebildeten rothen Blutkörperchen an der jeweiligen Gesammtzahl haben, angegeben. Es lässt sich aus den Tabellen leicht berechnen, ein wie grosser Procentantheil der ursprünglich vorhandenen Blutkörperchen am ersten, zweiten, dritten etc. Tage ausgeschieden und ein wie grosser Theil neugebildet ist (s. Tab. I a bis IV a).

Weit übersichtlicher als durch die Tabellen wird der ganze Verlauf der Blutdegeneration und Regeneration durch die beigefügten, aus den Tabellen construirten Curven, bei denen die Abscissen die Zeit, die Ordinaten die Blutkörperchenzahl darstellen, wiedergegeben. Die fortlaufende Linie bezeichnet die Gesammtzahl der Erythrocyten, die gestrichelte Linie die veränderten, dem Untergang verfallenen, die punktirte Linie die normalen, neugebildeten, rothen Blutkörperchen.

Tabelle I.

Kaninchen-Vergiftung mit 3 gr p-Amidobenzoesäureäthyläther.

Kaninchen von 2300 gr	Rothe Blutkörperchen	Veränderte	Neugebildete	Hämoglobin
Hat normal	5 875 000	0	0	52 %
2 Tage nach der Vergiftg.	4 025 000	95 % = 3 823 750	5 % = 201 520	42 „
4 „ „	2 995 000	75 „ = 2 246 250	25 „ = 748 750	28 „
6 „ „	3 059 000	59 „ = 1 774 810	41 „ = 1 284 190	30 „
8 „ „	3 860 000	13 „ = 501 890	87 „ = 3 358 000	42 „
12 „ „	4 486 000	c. 5 „ = 224 000	c. 95 „ = 4 261 700	$47\frac{1}{2}$ „
16 „ „	5 275 000	c. 1 „ = 52 750	c. 99 „ = 5 222 290	50 „
20 „ „	6 040 000	0	6 040 000	52 „



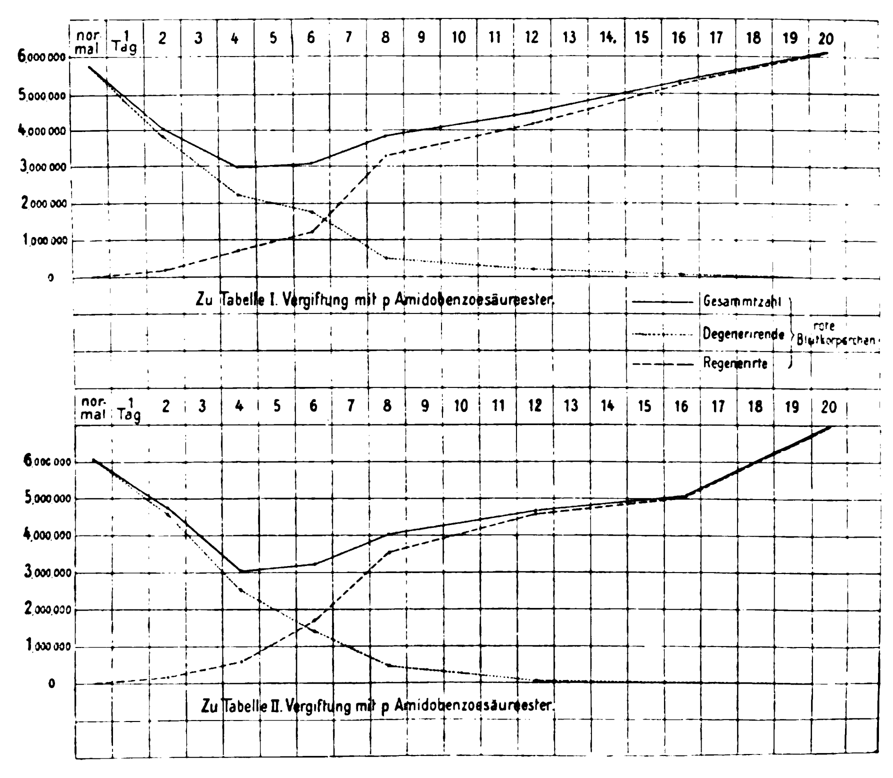


Tabelle II.

Kaninchen-Vergiftung mit 3 gr p-Amidobenzoesäure-äthyläther.

Kaninchen von 2200 gr	Rothe Blutkörperchen	Veränderte	Neugebildete	Hämoglobin
Hat normal	6 102 000	0	0	52 %
Nach 2 Tagen	4 808 000	97 % = 4 663 760	3 % = 145 240	42 „
„ 4 „	3 098 000	81 „ = 2 509 380	19 „ = 588 620	29 „
„ 6 „	3 244 000	46 „ = 1 492 240	54 „ = 1 751 760	31 „
„ 8 „	4 030 000	12 „ = 483 600	78 „ = 3 546 400	41 „
„ 12 „	4 684 000	c. 2 „ = 93 680	98 „ = 4 590 320	43 „
„ 16 „	5 020 000	0	5 020 000	47 „
„ 20 „	5 988 000	0	5 988 000	51 „

Tabelle III.

Kaninchen von 1850 gr erhält 0,1 gr Phenylhydrazin.

	Blut-körperchenzahl	Veränderte	Neugebildete
Vor der Injection	5 950 000	0	0
1 Tag nach der Injection	3 875 000	3 875 000	Vereinzelte
2 Tage "	2 221 000	2 043 320	177 680
4 " "	1 780 000	979 000	801 000
6 " "	1 885 000	414 700	1 470 300
8 " "	2 540 000	254 000	2 286 000
10 " "	3 495 000	174 750	3 320 250
12 " "	4 486 000	89 720	4 396 280
14 " "	5 129 000	0	5 129 000
16 " "	5 335 000	0	5 335 000
20 " "	5 750 000	0	5 750 000

Kaninchen.

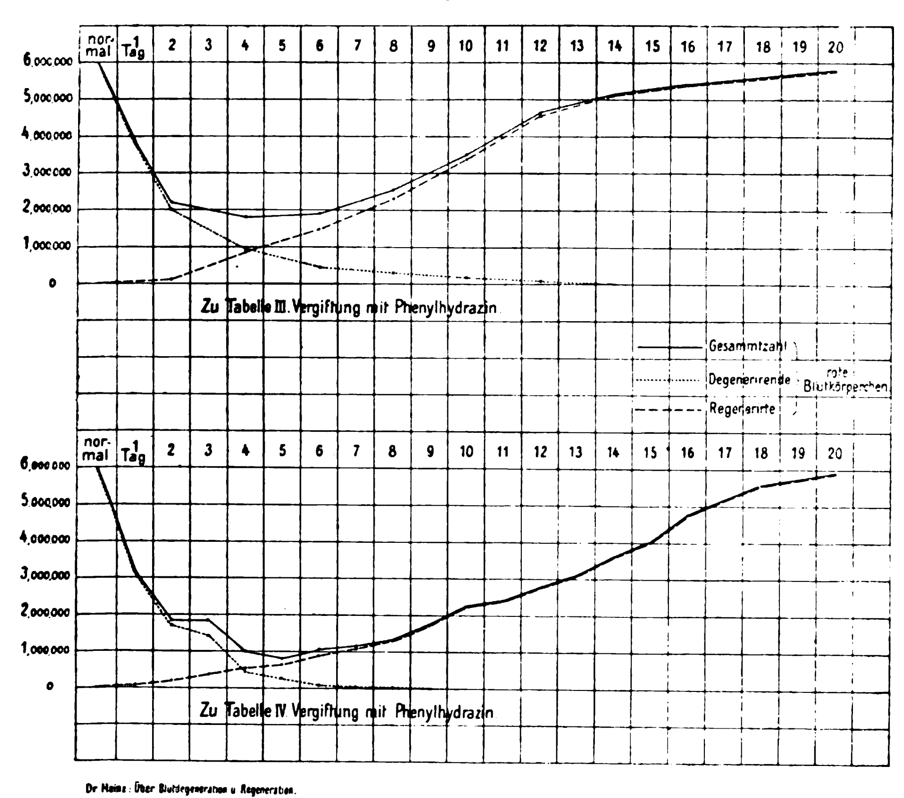


Tabelle IV.

Kaninchen von 2800 gr erhält 0,2 gr Phenylhydrazin in fünf Dosen innerhalb zweier Tage.

	Blutkörperchenzahl	Veränderte	Neugebildete
Normal	6 180 000	0	0
1 Tag nach der Vergiftung	3 250 000	3 200 000	50 000
2 Tage "	1 835 000	1 710 000	125 000
3 " "	1 860 000	1 490 000	370 000
4 " "	1 000 000	450 000	550 000
5 " "	860 000	230 000	630 000
6 " "	1 043 000	210 000	833 000
7 " "	1 183 000	92 000	1 091 000
8 " "	1 380 000	52 000	1 328 000
9 " "	1 681 000	29 000	1 652 000
10 " "	2 280 000	11 000	2 269 000
11 " "	2 366 000	vereinzelte Degenerationsformen	2 366 000
12 " "	2 780 000		2 780 000
13 " "	3 060 000		3 060 000
14 " "	3 570 000		3 570 000
15 " "	4 000 000		4 000 000
16 " "	4 775 000		4 775 000
18 " "	5 520 000		5 520 000
20 " "	5 895 000		5 895 000

Tabelle Ia.

Blutkörperchenzahl normal 5 875 000.

	Gesammtzahl	Untergegangen	Neugebildet
2 Tage nach der Vergiftung	4 025 000	2 051 250 = 34,0 %	201 502 = 3,3 %
4 " "	2 995 000	3 628 750 = 61,8 "	748 750 = 12,5 "
6 " "	3 059 000	4 100 190 = 69,9 "	1 284 190 = 21,4 "
8 " "	3 860 000	5 373 110 = 90,9 "	3 358 000 = 55,9 "
12 " "	4 486 000	5 651 000 = 96,2 "	4 261 700 = 71,0 "
16 " "	5 275 000	5 822 520 = 97,4 "	5 222 290 = 86,7 "
20 " "	6 040 000	5 875 000 = 100 "	6 040 000 = 100 "

Tabelle IIa.

Blutkörperchenzahl normal 6 102 000.

	Gesammtzahl	Untergegangen	Neugebildet
2 Tage nach der Vergiftung	4 808 000	1 438 240 = 23,6 %	145 240 = 2,4 %
4 " "	3 098 000	3 592 620 = 58,9 "	588 620 = 9,8 "
6 " "	3 244 000	4 609 760 = 75,6 "	1 751 760 = 29,2 "
8 " "	4 030 000	5 618 400 = 92,1 "	3 546 400 = 59,1 "
12 " "	4 684 000	6 008 320 = 98,5 "	4 590 320 = 76,5 "
16 " "	5 020 000	6 102 000 = 100 "	5 020 000 = 83,7 "
20 " "	5 988 000	—	5 988 000 = 100 "

Tabelle IIIa.

Blutkörperchenzahl normal 5 950 000.

	Gesammtzahl	Untergegangen	Neugebildet
1 Tag nach der Vergiftung	3 875 000	2 075 000 = 34,9 %	Vereinzelt
2 Tage "	2 221 000	3 907 680 = 65,6 "	177 680 = 3,0 %
4 " "	1 780 000	4 971 000 = 83,5 "	801 000 = 13,9 "
6 " "	1 885 000	5 535 300 = 93,0 "	1 470 300 = 25,7 "
8 " "	2 540 000	5 696 000 = 95,9 "	2 286 000 = 39,7 "
10 " "	3 495 000	5 775 250 = 97,0 "	3 320 250 = 59,5 "
12 " "	4 486 000	5 860 280 = 98,5 "	4 396 280 = 76,5 "
14 " "	5 129 000	5 950 000 = 100 "	5 129 000 = 89,2 "
16 " "	5 335 000	—	5 335 000 = 92,8 "
20 " "	5 750 000	—	5 750 000 = 100 "

Tabelle IVa.

Blutkörperchenzahl normal 6 180 000.

	Gesammtzahl	Untergegangen	Neugebildet
1 Tag nach der Vergiftung	3 250 000	2 980 000 = 48,2 %	50 000 = 0,9 %
2 Tage "	1 835 000	4 470 000 = 72,3 "	125 000 = 2,1 "
3 " "	1 860 000	4 690 000 = 75,9 "	370 000 = 6,2 "
4 " "	1 000 000	5 730 000 = 94,3 "	550 000 = 9,3 "
5 " "	860 000	5 950 000 = 96,3 "	630 000 = 10,7 "
6 " "	1 043 000	5 970 000 = 96,6 "	833 000 = 14,1 "

	Gesammtzahl	Untergegangen	Neugebildet
7 Tage nach der Vergiftung	1 183 000	6 088 000 = 98,5 %	1 091 000 = 18,5 %
8 „ „	1 380 000	6 128 000 = 99,1 „	1 328 000 = 22,5 „
9 „ „	1 681 000	6 151 000 = 99,5 „	1 652 000 = 28,0 „
10 „ „	2 280 000	6 169 000 = 99,8 „	2 269 000 = 38,4 „
11 „ „	2 366 000	6 180 000 = 100 „	2 366 000 = 40,1 „
12 „ „	2 780 000	—	2 780 000 = 47,1 „
13 „ „	3 060 000	—	3 060 000 = 51,8 „
14 „ „	3 570 000	—	3 570 000 = 60,5 „
15 „ „	4 000 000	—	4 000 000 = 67,7 „
16 „ „	4 775 000	—	4 775 000 = 80,9 „
18 „ „	5 520 000	—	5 520 000 = 93,5 „
20 „ „	5 895 000	—	5 895 000 = 100 „

Aus den Curven, bezw. den Zahlentabellen, ergiebt sich Folgendes: Die niedrigste Gesammtzahl der rothen Blutkörperchen wird am vierten Tage erreicht. Sie ist verschieden bei verschiedenen Blutgiften; bei dem stark giftigen Phenylhydrazin ist sie weit geringer als bei dem weniger energisch wirkenden p-Amidobenzoesäureäthylester. Dies kommt aber nicht daher, dass bei dem p-Amidobenzoesäureester weniger Blutkörperchen zu Grunde gingen, — bei beiden Giften werden vielmehr sämmtliche Erythrocyten verändert und sämmtlich verändert eliminirt, — sondern es wird durch den verschiedenen zeitlichen Verlauf der Eliminirung sowohl wie der Neubildung bedingt. Bei Phenylhydrazin erfolgt nämlich die Elimination viel rascher als bei Amidobenzoesäureester: wir sehen die gestrichelte Linie sehr steil absinken. Andrerseits ist auch in den ersten Tagen, in welchen der Organismus noch unter der Einwirkung des Giftes steht, die Neubildung von rothen Blutkörperchen eine beschränkte. Aus diesen beiden Gründen kann es zu einem Herabsinken der Gesammtzahl der rothen Blutkörperchen bis auf 1 Million und sogar noch weniger kommen. —

Die niederste Blutkörperchenzahl wird beim Kaninchen, wie bemerkt, am vierten Tage beobachtet; die ursprüngliche Zahl (ca. 6 000 000 in 1 cmm) wird in 20 Tagen erreicht. Dementsprechend sehen wir die Curve der Gesammtzahl der rothen Blutkörperchen steil bis zu ihrem tiefsten Punkte absinken, dann aber langsam zur ursprünglichen Höhe ansteigen.

Die Zahlencurve der veränderten rothen Blutkörperchen verläuft in ihrem Anfangstheile sehr steil (convex zur Abscissenachse), um später ganz allmählich zur Nulllinie abzusinken. Die Hauptausscheidung der geschädigten Erythrocyten erfolgt in den ersten 4 Tagen; in dieser Zeit haben bei Vergiftung mit p-Amidobenzoesäureester drei

Fünftel, bei Phenylhydrazinvergiftung fünf Sechstel der gesammten Blutkörperchen den Kreislauf verlassen. Bei Phenylhydrazin gehen in den ersten 24 Stunden nach der Vergiftung 2,2 bezw. 2,8 Millionen rother Blutkörperchen pro cmm zu Grunde. Nach dem vierten Tag findet man weniger als 1 Million veränderter rother Blutkörperchen in 1 cmm und noch später sind nur noch vereinzelte stark degenerirte Formen im kreisenden Blute wahrzunehmen.

Den Verlauf der Ersatzbildung der rothen Blutkörperchen können wir aus Tabelle III und IV, bezw. aus Curve III und IV (Phenylhydrazinvergiftung), die täglich, bezw. alle 2 Tage durchgeführte Zählungen wiedergeben, deutlich entnehmen. Die Curve der Blutregeneration beim Kaninchen verläuft annähernd als gerade Linie; d. h. es werden täglich ungefähr gleiche Mengen Erythrocyten gebildet. Die Blutkörperchenneubildung beginnt unmittelbar nach der Läsion des Blutes durch das Gift: bereits nach 24 Stunden finden sich vereinzelte normale Blutscheiben zwischen den veränderten. Allerdings ist die Regeneration in den ersten Tagen nach der Vergiftung mit Phenylhydrazin nicht sehr lebhaft: daher ist der Anfangstheil der Curve etwas convex gegen die Abscisse gekrümmt. Vom dritten oder vierten Tage an erfolgt die Blutbildung in energischer und ziemlich gleichmässiger Weise; am vierzehnten bezw. sechszehnten Tage sind fünf Sechstel der ursprünglichen Blutkörperchenzahl gebildet; von da an erfolgt etwas verlangsamte Bildung, sodass das Ende der Curve sich concav gegen die Abscissenachse gestaltet, bis am zwanzigsten Tage die Normalzahl wieder erlangt ist. Da die Erneuerung des Blutes beim Kaninchen 20 Tage in Anspruch nimmt, und die Blutkörperchenzahl normal 6 Millionen pro cmm beträgt, so werden pro Tag im Durchschnitt 300 000 rothe Blutkörperchen pro cmm gebildet. — Wir werden sehen, dass die Bluterneuerung beim Huhn weit rascher, bei der Eidechse, beim Frosch und beim Karpfen viel langsamer erfolgt.

2. Die Eigenschaften der neugebildeten rothen Blutkörperchen.

Es fragt sich nun, ob wir an den jungen, neugebildeten, rothen Blutkörperchen ein charakteristisches Verhalten den, normal in den Gefässen kreisenden, rothen Blutkörperchen gegenüber constatiren können. Dies zu entscheiden, ist unser Verfahren der Bluterneuerung nach Einwirkung von Blutgiften besonders geeignet, besser als Anwendung ein- und mehrmaligen Aderlasses. Bei letzterem Verfahren wird immer nur ein Theil der alten Erythrocyten entfernt; in jedem Blutpräparat haben wir dann ältere normale und neugebildete junge vereinigt und wir werden, da durchgreifende Unterschiede nicht existiren, schwer die letzteren von den ersteren sondern können. Haben wir aber durch

ein Blutkörperchengift sinnfällige Veränderungen sämmtlicher vorhandener rother Blutkörperchen herbeigeführt, so sind sämmtliche in der Folge auftretende normale rothe Blutkörperchen als neu gebildet anzusprechen.

Betrachtet man nun ein Präparat neugebildeter Blutkörperchen mit einem Blutpräparat von einem unbehandelten Thier (— ohne Färbung, ohne Zusatzflüssigkeit!), so erkennt man, dass wesentliche Unterschiede nicht vorhanden sind. Gleichwohl sind einige Besonderheiten an dem „jungen“ Blutkörperchen wahrzunehmen. Fig. 1a Taf. XV giebt eine solche Gruppe neugebildeter Erythrocyten (vom sechsten Tag nach Phenylhydrazinvergiftung) wieder. Es fällt sofort auf, dass die Blutscheiben in ihren Grössenverhältnissen stark von einander abweichen. Während im Controlpräparat die Blutkörperchen zu 99% einen Durchmesser von 6,85 μ, mit nur sehr geringen Schwankungen darunter oder darüber, haben, finden wir hier folgende Durchmesser:

8,2 — 8,8 — 9,3 — 7,7 — 8,2
10,2 — 9,6 — 7,7 — 10,5 — 7,2 μ.

Wir sehen, dass diese Zahlen nicht nur stark untereinander differiren, sondern dass auch ihr Durchschnitt erheblich von der Durchschnittsgrösse des Kaninchenblutkörperchens abweicht. Die Jugendformen sind also durchgehends grösser als die erwachsenen Blutkörperchen.

Ein zweiter Unterschied besteht in der Form der Blutscheiben. Die neugebildeten Erythrocyten haben noch nicht die ausgeprägte Zellenform der ausgewachsenen Blutkörperchen, erscheinen vielmehr scheiben- (bezw. kugel-) förmig, oder haben die Delle im Centrum eben nur angedeutet.

Auch der Hämoglobingehalt ist verschieden. Die grossen jungen Blutscheiben erscheinen blasser als die älteren Formen. Dies kann daher kommen, dass ein ausgewachsenes rothes Blutkörperchen thatsächlich mehr Hämoglobin in sich schliesst; es kann aber auch die stärkere Gelbfärbung durch die Zusammenziehung des Stromas auf ein kleineres Volum bedingt sein.

Von den jungen Blutkörperchen zeigen einige, und zwar die jüngsten Formen mit grossem Durchmesser, schwacher Gelbfärbung und kaum angedeuteter Delle, ein eigenthümliches Verhalten gewissen kernfärbenden Farbstoffen gegenüber. Bei der Zählung der Blutkörperchen im Regenerationsstadium, bei der ich Methylviolett-Kochsalzlösung verwandte, fiel mir auf, dass die gekennzeichneten Formen sich häufig ganz schwach violett färbten. Diese Blutkörperchen zeigen also die Eigenschaft der „Poly-chromasie“; sie färben sich, ausser mit sauren Farbstoffen (Eosin, Orange etc.) auch mit basischen, kernfärbenden Farbstoffen. Polychromasie an den rothen Blutkörperchen des Menschen wie der Thiere ist schon häufig beschrieben worden. Ueber ihre Bedeutung gehen die Meinungen strikt auseinander: nach der einen Ansicht ist sie ein Zeichen des Unterganges, nach der anderen ein Merkmal der Jugendformen der

rothen Blutkörperchen. Marigliano hatte zuerst gezeigt, dass geschädigte rothe Blutkörperchen sich mit Methylviolett blauviolett färben. In Theil I dieser Arbeit haben wir gezeigt, dass die durch die Blutkörperchengifte hervorgerufenen nekrotischen Ausscheidungen der Erythrocyten sich sehr intensiv mit Methylviolett tingiren. Ferner kann man leicht constatiren, dass Blutkörperchenschatten, wie sie sich bei Vergiftung mit Blutgiften häufig finden, sich mit Methylviolett blassviolett färben. Es ist demnach kein Zweifel, dass Blaufärbung mit Methylviolett ein Zeichen des Absterbens von Erythrocyten sein kann. — In unserem Fall liegen aber die Verhältnisse ganz anders. Wir haben es hier mit jugendlichen rothen Blutkörperchen zu thun, und zwar anscheinend mit den jüngsten Formen. Es ist nicht abzusehen, warum diese Blutkörperchen nicht lebenskräftig sein sollten; es weist jedenfalls nichts in ihrem ganzen Verhalten darauf hin. — Uebrigens ist auch die Farbennüance, die sie annehmen, eine andere als bei den in Degeneration begriffenen Erythrocyten oder Schatten. Die Färbung mit Methylviolett ist nämlich eine äusserst schwache; die rothen Blutkörperchen haben ihre Eigenfarbe nicht verloren und weisen nur einen leicht violetten Ton auf. Wir haben also keinen Grund, diese rothen Blutkörperchen als degenerirende anzusehen, stellen uns vielmehr auf die Seite derjenigen, die die polychromatischen Zellen als Jugendformen der Erythrocyten ansprechen.

Als ein besonderes Kennzeichen lebhaft gesteigerter Blutbildung wird regelmässig das Vorkommen der Jugendformen der rothen Blutkörperchen, der sogenannten kernhaltigen rothen Blutkörperchen, die sonst nur auf das Knochenmark beschränkt sind, im strömenden Blute beobachtet. Die kernhaltigen rothen Blutkörperchen wurden von Neumann entdeckt. Seither ist ihr Vorkommen im strömenden Blut vielfach — nach Blutverlusten, wie im Verlauf von Bluterkrankungen — beschrieben worden. Es wird auch bei den letzteren als ein Zeichen gesteigerter Thätigkeit angesehen. Ich möchte dem nicht für alle Fälle zustimmen. Ich glaube, dass das Auftreten kernhaltiger rother Blutkörperchen im Blut der Ausdruck ganz verschiedener Processe sein kann. Bei Leukämie, perniciöser Anämie und ähnlichem scheint es mir näher zu liegen, ihr Auftreten als ein Symptom der Erkrankung der blutbildenden Organe, also vor allem des Knochenmarks, aufzufassen. Einmal ist in diesen Fällen die Zahl der im Blute kreisenden kernhaltigen rothen Blutkörperchen im Allgemeinen weitaus grösser als bei der intensivsten Regeneration nach hochgradigen Blutverlusten oder selbst nach Untergang sämmtlicher alter Blutkörperchen. Andrerseits entspricht der grossen Zahl der Jugendformen nicht die Zahl der ausgebildeten kernlosen rothen Blutkörperchen. In dieser Behinderung der Evolution der Erythroblasten (blutkörperchenbildenden Zellen) scheint mir ein wesentliches Moment der Erkrankung zu liegen.

Wie verhalten sich nun in unserem Fall der höchstgesteigerten Blutneubildung die kernhaltigen rothen Blutkörperchen? Zunächst ist zu betonen, dass, wenn die letzteren auch bei jeder plötzlich gesteigerten Blutregeneration regelmässig sich einstellen, sie dennoch nie einen erheblichen Procentsatz der Gesammtzahl der rothen Blutkörperchen ausmachen. Sie finden sich stets nur vereinzelt, — als accessorischer Bestandtheil — woraus sich ergiebt, dass sie wohl mehr aus Zufall in das Blut gelangen. Dass dies bei gesteigerter Regeneration häufiger geschieht, als in normalem Zustande, erklärt sich leicht daraus, dass die Zahl der Blutbildungszellen in diesem Stadium hochgradig vermehrt ist.

Bei Untersuchung des frischen Blutes ist es schwierig, kernhaltige rothe Blutkörperchen mit Sicherheit zu constatiren. Dies liegt einmal an ihrer geringen Zahl, dann aber auch an ihrem wenig prägnanten morphologischen Verhalten.

Die kernhaltigen rothen Blutkörperchen des Erwachsenen sind die directen Analoga der embryonalen kernhaltigen rothen Blutkörperchen. Gleichwohl weichen sie in ihrem äusseren Ansehen erheblich von diesen ab. Fig. 1b Taf. XV zeigt kernhaltige rothe Blutkörperchen von einem Kaninchenembryo; das eine ohne jeden Zusatz, das andere in Methylviolett-Kochsalzlösung. Es fallen zunächst die Dimensionen auf. Die Zellen zeigen folgende Durchmesser:

13,20:10,45 μ,	Kern 5,5 μ,	13,20:12,65 μ,	Kern 6,6 μ,
13,20:13,20 „	„ 6,6 „	12,10:11,00 „	„ 5,5 „
12,65:12,65 „	„ 5,5 „	11,00: 9,90 „	„ 5,5 „
11,55:10,45 „	„ 5,5 „	14,85:12,65 „	„ 6,6 „
13,20:12,90 „	„ 6,0 „	11,00:11,00 „	„ 5,5 „

Die embryonalen Blutzellen sind keineswegs immer rund; sie sind häufig glockenförmig oder unregelmässig polygonal gestaltet. Der Zellleib ist stark gelb gefärbt; er weist einen grossen Hämoglobingehalt auf, der dem des ausgebildeten Erythrocyten des Erwachsenen nichts nachgiebt. Der Kern ist rund, farblos; er besitzt keinen Nucleolus; seine Structur weicht von derjenigen der meisten anderen Zellenkerne ab: die chromatische Substanz bildet ein regelmässiges, dichtes Maschenwerk breiter Balken, zwischen denen relativ wenig Interfilarsubstanz enthalten ist. Kurzes Verweilen in Methylviolett-Kochsalzlösung färbt den Kern blauviolett, während die gelbe Farbe des Zellleibs erhalten bleibt. Wie die Figur zeigt, bilden die embryonalen rothen Blutkörperchen sehr charakteristische, leicht zu identificirende Gebilde.

Die kernhaltigen rothen Blutkörperchen des erwachsenen Kaninchens haben zunächst bedeutend geringere Dimensionen:

7,70 μ,	Kern 6,05 μ,	8,25 μ,	Kern 5,50 μ,
8,25 „	„ 6,60 „	7,70 „	„ 4,95 „
7,15 „	„ 6,05 „	8,80 „	„ 5,50 „

9,60 μ, Kern 7,7 μ,	7,15 μ, Kern 6,05 μ,
8,25 „ „ 6,60 „	9,05 „ „ 4.95 „

Die Zellen sind theils rund, theils glockenförmig, theils unregelmässig polygonal gestaltet. Der Zellleib ist stets viel weniger mächtig als bei dem embryonalen Blutkörperchen. Der Hämoglobingehalt ist weit geringer als bei den lebhaft gelben embryonalen Zellen. Bei manchen Formen ist der Hämoglobingehalt ein minimaler; und zwar ist dies der Fall bei den Blutkörperchen mit schmalem Protoplasma und grossem Kern. Dies hat zur Folge, dass diese Zellen oft nur schwer als kernhaltige rothe Blutkörperchen zu erkennen sind. Nur bei guter Beleuchtung (Tageslicht) und bei guter. stark vergrössernder Linse vermag man zu erkennen, dass der Zellleib nicht farblos, sondern ganz schwach gelblich gefärbt ist.

Nach dem Gesagten wird es verständlich erscheinen, dass man die kernhaltigen rothen Blutkörperchen des Erwachsenen leicht übersehen kann. Bei den vielen Blutkörperchenzählungen, die ich am, in Regeneration begriffenen, Blute vorgenommen habe, konnte ich Hunderte von Quadraten und Dutzende von Präparaten durchzählen, ehe ich einmal ein zweifelloses kernhaltiges rothes Blutkörperchen mit blauem Kern (Methylviolettfärbung) und gelblichem Protoplasmasaum antraf. Noch schwieriger sind die kernhaltigen rothen Blutkörperchen in Blut, das man ohne jede Zusatzflüssigkeit untersucht, zu entdecken. Dies gelingt erst, nachdem man sich durch das Studium des frischen Knochenmarkes mit der Beschaffenheit der Bildungszellen der rothen Blutkörperchen vertraut gemacht hat. Mit diesen Bildungszellen, den sogenannten Erythroblasten, sind die kernhaltigen rothen Blutkörperchen identisch. Ueber dieselben wird später noch ausführlich gehandelt werden.

Will man die kernhaltigen rothen Blutkörperchen deutlich zur Anschauung bringen und über ihre Zahl sich eine annähernde Vorstellung machen, so muss man die Blutpräparate fixiren und färben. Für die Darstellung sämmtlicher kernhaltiger Blutelemente leistet das Ehrlich'sche Verfahren grosse Dienste. Sehr geeignet erweist sich die Doppelfärbung mit Hämalaun-Orange. Fig. 1 d Taf. XV giebt in dieser Weise gefärbte kernhaltige rothe Blutkörperchen wieder. Wir sehen hier, dass Form und Grösse der Zellen wie der Kerne stark wachsen können. Als vereinzeltes Vorkommniss constatiren wir hier und da freie Kerne, die wir natürlich nicht als lebensfähige Individuen anerkennen. Bei einzelnen Zellen nimmt der Kern den grössten Theil der Zelle ein und ist nur von einem schmalen Protoplasmasaum umgeben. Bei anderen Zellen wieder ist der Kern deutlich verkleinert, der Protoplasmasaum breiter und lebhaft gefärbt. Der Kern ist auffallend stark gefärbt; — bei schwächerer Vergrösserung scheint er ganz homogen zu sein; — bei stärkerer Ver-

grösserung erkennt man, dass bei den meisten Kernen ein, mit sehr starker Affinität zu Kernfarbstoffen begabtes, sehr dichtes Maschenwerk breiter Balken vorhanden ist. Bei gewissen Zellen jedoch ist der Kern vollständig pyknotisch, d. h. diffus, und zwar sehr intensiv gefärbt. Es sind dies die rothen Blutkörperchen mit kleinem Kern und reichlichem, stark hämoglobinhaltigem Protoplasma: offenbar die fortgeschritteneren unter den Jugendformen der rothen Blutkörperchen.

Bei den verschiedenen Bluterkrankungen ist neben den kernhaltigen rothen Blutkörperchen auch das Vorkommen von Mitosen von solchen im strömenden Blut beschrieben worden. Ich selbst habe wohl massenhafte Kerntheilungen an den Erythroblasten des Knochenmarkes gesehen, aber nur äusserst selten eine typische Mitose eines kernhaltigen rothen Blutkörperchens im circulirenden Blut. Es ist nicht unmöglich, dass bei der Schilderung von Mitosen an kernhaltigen rothen Blutkörperchen ab und zu Irrthümer unterlaufen sind. Das Vorkommen einer Mitose im strömenden Blut beweist noch nicht, dass dieselbe einem rothen Blutkörperchen angehört, auch nicht, wenn z. B. bei Doppelfärbung mit Hämalaun und Orange der Zellleib orange gefärbt ist: denn, wie jede solche Doppelfärbung lehrt, wird durch Orange nicht etwa allein der Zellleib der hämoglobinhaltigen rothen Blutkörperchen, sondern auch das Protoplasma vieler Leukocyten lebhaft gefärbt. Die Kerntheilungsfigur kann somit ebensogut einem Erythroblast wie einem Leukoblast angehört haben. Die Kerntheilungsfiguren der Erythroblasten zeichnen sich, wie wir später sehen werden, durch charakteristische Eigenschaften vor denen der Leukoblasten aus. Sie sind in allen Stadien einfacher, gedrungener, plumper. Es ist nicht ausgeschlossen, dass polynucleäre Leukocyten, bei denen sich zufällig zwei hufeisenförmige Kerntheilstücke gerade gegenüberstanden, als Mitosen von kernhaltigen rothen Blutkörperchen angesprochen worden sind.

Was für sonderbare Gebilde zuweilen als kernhaltige rothe Blutkörperchen beschrieben werden, dafür giebt die Veröffentlichung von Timofejewski: „Zur Frage über die Regeneration der rothen Blutkörperchen“ [1]) ein Beispiel. Timofejewski injicirte Hunden Faulflüssigkeit und fand dann nach 2 Stunden massenhaftes Auftreten von kernhaltigen rothen Blutkörperchen im Blute, die hauptsächlich durch Neubildung (Kerntheilungsfiguren!) entstanden seien. Dabei sollten sich fünf bis sechs bis acht Kerne in einem rothen Blutkörperchen bilden können! — Erythroblasten mit acht Kernen giebt es nicht. Wahrscheinlich hat der Autor ähnliche nekrotische Erscheinungen an den rothen Blutkörperchen, wie ich sie nach Phenylhydrazin oder Hydroxylamin in Theil I dieser Arbeit beschrieben habe, vor Augen gehabt.

[1]) Ctrbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. VI 1895 p. 108.

Bei der Untersuchung des Blutes in der der Vergiftung mit Blutgiften folgenden Regenerationsperiode fällt noch Folgendes auf: Die weissen Blutkörperchen sind ganz ausserordentlich vermehrt. Wie gleich hier bemerkt werden soll, findet sich diese Vermehrung nicht nur beim Säugethier, sondern auch beim Vogel (Huhn), sowie auch — sehr ausgesprochen — beim Kaltblüter, insbesondere beim Frosch. — Die Vermehrung betrifft hauptsächlich die polynucleären Leukocyten. Bei Doppelfärbung mit Hämalaun-Orange sieht man sehr zahlreiche Leukocyten mit zertheiltem Kern und gelbem Protoplasma zwischen den Erythrocyten vertheilt. Es fragt sich, ob das Auftreten zahlreicher weisser Blutkörperchen im Blute auf blosser Einwanderung aus den lymphoiden Apparaten beruht oder ob daneben auch eine Neubildung in den genannten Apparaten statt hat. In der That ist das Letztere der Fall, wie sich aus den vielen — später näher zu beschreibenden — Kerntheilungsfiguren im Leukoblastengewebe des Knochenmarks ergiebt.

3. Die Bildungsstätte der rothen Blutkörperchen.

Die Bildungsstätte der rothen Blutkörperchen beim erwachsenen Säugethier ist das Knochenmark. Die Blutbildung beim erwachsenen Thier ist eine andere als im Embryonalzustand. Hieran muss streng festgehalten werden. Es dürfen nicht Beobachtungen am embryonalen Blut und an embryonalen Blutbildungsorganen ohne Weiteres auf den Erwachsenen übertragen werden. Es sei hier ein für alle Mal betont, dass die im Nachfolgenden mitgetheilten Befunde sich nur auf erwachsene Thiere beziehen.

Ueber die Art der Entstehung der rothen Blutkörperchen beim Erwachsenen ist noch durchaus keine Klarheit geschaffen. Wohl auf keinem Gebiet der Histologie stehen sich die Ansichten so unvermittelt gegenüber; fast jeder einzelne Forscher hat sich seine besondere Lehrmeinung gebildet. [1])

Früher galt als eine der am meisten discutirten Ansichten, dass die rothen Blutkörperchen durch Umwandlung der weissen entständen. Diese Hypothese ist von den meisten Forschern verlassen worden; wenigstens wird die Annahme, dass rothe Blutkörperchen im strömenden Blut durch directe Umbildung aus den weissen hervorgehen können, wohl nur von den wenigsten mehr aufrecht erhalten.

---

[1]) Auf eine ausführlichere Wiedergabe der Literatur über die Entstehung der rothen Blutkörperchen muss ich hier verzichten, weil dieselbe einen zu grossen Raum einnehmen würde. Eine übersichtliche Zusammenstellung der Literatur bis 1895 hat Oppel im Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. III 1892, gegeben; eine Zusammenfassung der neuesten Ansichten über die Blutbildung werde ich im Biologischen Centralblatt Bd. 19 bringen.

Eine weitere, wohl von keinem anderen Forscher mehr getheilte Ansicht, ist die HAYEM's, nach denen die rothen Blutkörperchen aus den Blutplättchen, die er Hämatoblasten nennt, hervorgehen sollen.

Die wissenschaftliche Grundlage der Blutbildungslehre beim Erwachsenen haben FLEMMING, NEUMANN und BIZZOZERO gegeben. FLEMMING erkannte zuerst das Knochenmark als den Bildungsherd der rothen Blutkörperchen. NEUMANN lehrte sodann die kernhaltigen rothen Blutkörperchen als Vorstufen der kernlosen Erythrocyten kennen. Er und BIZZOZERO wiesen ferner nach, dass die kernhaltigen rothen Blutkörperchen aus bereits vorhandenen, gleichgestalteten Zellen des Knochenmarkes durch mitotische Theilung entstehen. BIZZOZERO hat das grosse Verdienst, bei allen Wirbelthierklassen die Vermehrung der rothen Blutkörperchen durch indirecte Kerntheilung charakteristischer Jugendformen nachgewiesen zu haben. BIZZOZERO vertritt mit grosser Energie die — von ihm allerdings aprioristisch vorgefasste — Meinung, dass die Jugendformen der rothen Blutkörperchen bei allen Thieren und zu allen Zeiten hämoglobinhaltig seien. Nun sind aber bei den niederen Wirbelthieren, zuerst beim Frosch, Jugendformen von rothen Blutkörperchen gefunden worden, die farblos sind, dabei sich aber von den weissen Blutkörperchen durchaus unterscheiden, und die mit den erwachsenen rothen Blutkörperchen durch alle möglichen Uebergänge verbunden sind. Solche sogenannte „Spindelzellen" finden sich, wie später gezeigt werden soll, nicht nur beim Frosch, sondern auch beim Fisch, bei der Eidechse, sogar beim Huhn, also bei allen Wirbelthieren mit kernhaltigen rothen Blutkörperchen. Es giebt also zweifellos hämoglobinlose Jugendformen der Erythrocyten. — Nun haben LÖWIT, DENYS und HOWELL behauptet, dass auch beim Säugethier die Jugendformen der rothen Blutkörperchen farblos, hämoglobinfrei seien. Diese „Erythroblasten" sollen durch Hämoglobinaufnahme in „Hämatoblasten", kernhaltige rothe Blutkörperchen, und diese durch Verlust des Kernes in kernlose Erythrocyten übergehen. LÖWIT unterscheidet zwischen Erythroblasten, Mutterzellen der rothen Blutkörperchen, und Leukoblasten, Mutterzellen der weissen Blutkörperchen. Die Leukoblasten haben nach LÖWIT granulirten Zellleib, klumpig angeordnetes Chromatin und zeigen amöboide Bewegungen; sie theilen sich nicht mitotisch, sondern gehen unter Kernfragmentation in die polynucleären Leukocyten über. Die Erythroblasten besitzen homogenes, körnchenfreies Protoplasma, pyknotischen Kern, der sich mitotisch theilt; sie sind nicht contractil; sie finden sich in Knochenmark, Milz und Lymphdrüsen. Es ist ein grosses Verdienst von LÖWIT, eine scharfe Sonderung zwischen Erythroblasten und Leukoblasten durchgeführt zu haben. Beide Formen gehen nach LÖWIT nie ineinander über. Umgekehrt nimmt H. F. MÜLLER einen gemeinsamen Ausgangspunkt für weisse und rothe Blutkörperchen an. Die gemeinsamen Mutterzellen sollen sich in zwei Formen sondern: einmal in Ery-

throblasten, die sich mitotisch theilen und durch Kernschwund in rothe Blutkörperchen verwandeln, andrerseits in (einkernige) Leukoblasten, die sich ebenfalls mitotisch theilen, und durch Umwandlung von Kern und Protoplasma in mehrkernige Leukocyten übergehen. — FLEMMING und NEUMANN weisen die Annahme farbloser Vorstufen der kernhaltigen rothen Blutkörperchen zurück. FLEMMING nimmt an, dass die kernhaltigen rothen Blutkörperchen directe Nachkommen der embryonalen Blutzellen seien. NEUMANN glaubt, die Entstehung der Erythrocyten in letzter Linie doch auf weisse Blutkörperchen zurückführen zu müssen. Es fragt sich nämlich, woher in neu entstehenden Knochenmarksherden (z. B. in neu gebildeten Knochentheilen) die Erythroblasten kommen? Da im strömenden Blut keine kernhaltigen rothen Blutkörperchen, wohl aber Leukocyten zu finden seien, so sei man gezwungen, die Bildungszellen der rothen Blutkörperchen von weissen Blutkörperchen abzuleiten.

Aus dieser kurzen Schilderung, in welcher eine ganze Zahl weiterer, zum Theil sehr phantastischer Hypothesen, z. B. von MALASSEZ, FOÀ und SALVIOLI, VAN NIESSEN etc. nicht aufgenommen sind, ergiebt sich, dass die Ansichten der einzelnen Forscher über die Entstehung der rothen Blutkörperchen in den wichtigsten Punkten weit auseinandergehen. Wie ist dies zu erklären? Man sollte meinen, dass bei der hohen Ausbildung der histologischen Technik so divergirende Deutungen ein und desselben Objectes nicht möglich seien. Die Gründe, dass dem doch so ist, sind meiner Meinung nach im Folgenden zu suchen:

Einmal ist das zu untersuchende Object in der That ein sehr schwieriges. Das Knochenmark besitzt einen sehr complicirten Bau; es enthält eine grössere Zahl Gewebselemente, und zwar nicht, wie in anderen Organen, in streng abgesonderte Gewebscomplexe vereinigt, sondern bunt durcheinander liegend, wodurch die Orientirung natürlich sehr erschwert wird. — Die Deutung der einzelnen Elemente hängt des Weiteren sehr von dem angewandten histologisch-technischen Verfahren ab. Die färberische Technik bei der Untersuchung der verschiedenen Blutelemente ist ungemein entwickelt; es sind fast unübersehbare Mengen von Färbungsmethoden angegeben worden. Diese hochentwickelte Färbekunst birgt aber Gefahren in sich. Einmal lässt sich mancher Untersucher durch Auffindung einer neuen Färbungsvarietät verleiten, die gefundene Technik ausschliesslich und einseitig anzuwenden, und aus ihren Ergebnissen Alles deuten zu wollen, während gerade für Untersuchung von Blut und Knochenmark die Anwendung mehrerer, möglichst verschiedener Fixirungs- und Färbungsmethoden nothwendig ist, um aus den Ergebnissen von Kern-, Protoplasma-, Hämoglobin-, Granula- etc. Färbung ein erschöpfendes Bild der Knochenmarkselemente aufzubauen.

Durch beständige Anwendung von Färbverfahren wird man leicht dazu verführt, der angewandten Methode mehr zuzuschreiben, als sie

thatsächlich leistet. Es giebt z. B. eine ganze Anzahl von „Hämoglobin-Färbungen“, und doch ist keine Färbung für Hämoglobin specifisch. Erhält man mit Orange-, Eosin- etc. Färbung ein positives Resultat, so braucht das Gefärbte noch durchaus nicht Hämoglobin zu sein; — andererseits kann es vorkommen, dass geringe Mengen Blutfarbstoffs durch die betreffende Färbung nicht genügend hervorgehoben werden. — Auch bei den Fixirungsmethoden muss man stets darauf achten, was sie in Bezug auf die Conservirung des Hämoglobin leisten.

Mehr als alle Fixirungs- und Färbungsmethoden leistet die frische Untersuchung ohne jeden Zusatz einer Conservirungsflüssigkeit (auch nicht von „physiologischer“ Kochsalzlösung). Ueber die Beschaffenheit der Erythroblasten, des wichtigsten Bestandtheiles des Knochenmarks, insbesondere über die Structur des Kerns und den Hämoglobingehalt des Protoplasmas, kann nur die Untersuchung des frischen, dem eben getödteten Thier entnommenen Knochenmarks Auskunft gewähren.

Die durch die Schwierigkeit des Objectes und die Verschiedenheit der Untersuchungsmethoden verursachte Divergenz der Meinungen wird noch dadurch vermehrt, dass das Problem von verschiedenen Forschern oft an ganz verschiedenen Objecten studirt worden ist. Manche Forscher haben „Blutbildungsorgane“ untersucht, ohne anzugeben, was zur Charakterisirung eines Blutbildungsorganes erforderlich ist. Andere haben Befunde, die sie am Embryo gemacht, ohne Weiteres auf das erwachsene Thier übertragen. Wieder andere haben, ohne die Blutbildungsorgane zu studiren, aus der Beobachtung des Blutes allein weitgehende Schlüsse gezogen und zwar oft aus Beobachtungen bei Bluterkrankungen, bei welchen, wie oben angedeutet, die Sonderung von Degenerations- und Regenerations-Processen durchaus nicht leicht ist. Zur Vermehrung der Verwirrung hat die willkürliche Nomenclatur beigetragen: Die Worte Erythroblast und Hämatoblast bedeuten bei verschiedenen Autoren oft ganz Verschiedenes. Ich erinnere daran, dass Hayem die Blutplättchen Hämatoblasten nennt, dass Löwit die Blutkörperchenbildungszellen in farblose Erythroblasten und hämoglobinhaltige Hämatoblasten trennt, während Andere Erythroblasten und kernhaltige rothe Blutkörperchen gleich setzen, während wieder Andere ganz allgemein die Mutterzellen der rothen Blutkörperchen, seien sie farblos oder hämoglobinhaltig, Erythroblasten nennen.

Ehe ich an die Mittheilung der eigenen Befunde gehe, sei es gestattet, einige allgemeine Sätze aufzustellen, deren Berechtigung wohl evident sein dürfte, und die uns bei der Entscheidung der strittigen Fragen leiten sollen:

1. Zur Entscheidung der Frage nach der Entwickelung der rothen

Blutkörperchen ist die Untersuchung des strömenden Blutes wie der Blutbildungsorgane nöthig.

2. Als Blutbildungsorgane können nur solche angesehen werden, bei denen die Bildungszellen zu Gewebscomplexen vereinigt sind, und ausserdem Vermehrung durch Theilung zeigen.

3. Die Blutbildungszellen der rothen Blutkörperchen wollen wir, gleichgültig ob sie hämoglobinhaltig oder farblos sind, allgemein Erythroblasten nennen.

4. Die zu gebenden Schilderungen beziehen sich nur auf das erwachsene Thier. Es darf nicht ohne Weiteres von den Verhältnissen beim Embryo auf die Verhältnisse beim Erwachsenen geschlossen werden. Ebensowenig dürfen bei einer Klasse des Thierreichs gemachte Befunde auf eine andere Thierklasse übertragen werden.

5. Zur Untersuchung der Blutbildungszellen und Blutbildungsorgane müssen verschiedene Methoden nebeneinander angewendet werden, wobei stets die Leistungsfähigkeit der Methode berücksichtigt werden muss. Sichere Auskunft über die wichtigsten Probleme der Blutbildung kann uns nur die Untersuchung des frischen Objectes geben.

Als Untersuchungsobject diente mir das Kaninchen-Knochenmark in verschiedenen Regenerationsstadien, d. h. das Knochenmark von Thieren, die 6, 8, 10, 12 Tage vorher Phenylhydrazin, Hydroxylamin, p-Amidobenzoesäureäthylester oder ein anderes Blutkörperchengift erhalten hatten. Ich habe auch das Knochenmark von Meerschweinchen, Hund und Katze untersucht und die Verhältnisse im Wesentlichen denen bei dem Kaninchen gleich gefunden. Die folgenden Schilderungen beziehen sich aber ausschliesslich auf das Kaninchen.

Das Knochenmark des normalen Kaninchens ist grauroth gefärbt, fettglänzend, leicht bröckelnd; mikroskopisch zeigt es sehr viel Fett. Im Stadium der Regeneration erscheint das Knochenmark compacter, specifisch schwerer, fettfrei und dunkelweinroth gefärbt. Für die mikroskopische Untersuchung entnahm ich das Knochenmark den Epiphysen des Femur, indem ich den Knochen der Länge nach mit der Laubsäge durchsägte und mit einem feinen Skalpell cylindrische Stücke des Marks herausschnitt. Dabei wurden Knochenbalken vermieden, so dass eine Entkalkung unnöthig wurde. Das Knochenmark wurde dem noch lebenswarmen, frisch getödtetem Thier möglichst rasch entnommen und in vorgewärmte Fixirlösungen gebracht. Als Fixirungsflüssigkeiten haben sich mir für die Untersuchung der Blutdegeneration wie Regeneration am geeignetsten erwiesen: Formol (10—15% Formol in 0,6% Kochsalzlösung) und Formol-Sublimat-Eisessig (8% : 3,5% : 0,5% in 0,6% NaCl-Lösung). Bei allen Untersuchungen, bei denen es auf die Darstellung hämoglobinhaltiger Gewebstheile ankommt, leistet das Formol unschätzbare Dienste. Der Formaldehyd verbindet sich bekanntlich mit dem Hämoglobin zu

einer methämoglobinähnlichen Verbindung von grosser Persistenz. Diese Formaldehyd-Verbindung besitzt einen etwas dunkleren Farbenton als das Hämoglobin selbst, sodass die rothen Blutkörperchen, sowie die blutpigmenthaltigen Zellen eher noch schärfer hervortreten als im frischen Präparat. Die Combination Formol-Sublimat-Eisessig-Kochsalzlösung ist sehr geeignet zur Darstellung feinster Structuren, wie der Granula, der Kerntheilungsfiguren etc. Die auf Bluttemperatur vorgewärmte Fixirungsflüssigkeit mit den Präparaten kam in den Brütofen (37,5°), wodurch rasches, gleichmässiges Eindringen des Sublimats in die Stücke erzielt wurde. Die Präparate wurden herausgenommen, sowie (an Probestücken) constatirt war, dass die Fixirungsflüssigkeit bis zur Mitte vorgedrungen war (nach ca. 2—3 Stunden); längeres Verweilen macht die Stücke bröcklich und schlecht färbbar. Die Stücke wurden 24 Stunden in fliessendem Wasser ausgewaschen, in Alkohol, von 50% an steigend, gehärtet, durch Jod-Alkohol das noch vorhandene Sublimat entfernt und, nach Vorbehandeln mit Chloroform, in Paraffin eingebettet. — Uebrigens leistet auch das Formol allein ganz Vorzügliches; nach 12stündiger Behandlung mit 10% Formol waren Granula, Mitosen, hämoglobinhaltige Zelltheile auf das Beste erhalten. Formol allein erhält sogar, wie wir sehen werden, das Hämoglobin noch besser als die Combination Formol-Sublimat-Eisessig.

Zur Färbung habe ich zunächst die gewöhnlichen Kernfarbstoffe: Alauncarmin bezw. Alauncochenille, sowie Hämatoxylin bezw. Hämateïn in der Form des Hämalaun-Meyer benutzt. Dieselben leisten gute Dienste für die Aufhellung der Kernstructuren wie der Darstellung der Kerntheilungsfiguren. Für eine vollständige Ausdeutung des Präparates ist aber Kernfärbung allein unzureichend. Man sieht ein verwirrendes Bild von runden, ovalen, polymorphen Kernen, die zum Theil ein deutliches Kerngerüst zeigen, zum Theil pyknotisch erscheinen; orientiren kann sich in einem solchen Bilde nur derjenige, der den feineren Bau des Knochenmarkes bereits mit anderen Hülfsmitteln studirt hat. — Zu der Kernfärbung muss zum Mindesten noch eine Protoplasmafärbung kommen. Sehr gut hat sich mir die Combination Hämalaun-Orange („H.O“) bewährt, indem durch das Orange die blutfarbstoffführenden Theile deutlich hervorgehoben werden. Für die Darstellung aller feineren Structuren ist aber auch die Combinirung von Kern- und Protoplasmafarbstoff nicht ausreichend. Hier hat sich die Färbung mit dem Ehrlich-Haidenhain-Biondi'schen Dreifarbengemisch („E.B.H.“) als eine Methode erwiesen, die alle histologischen Details wiedergiebt, und dabei doch ein durchaus klares, übersichtliches Bild entstehen lässt.

Betrachten wir ein, nach E.B.H. gefärbtes, gut conservirtes, in Formol-Sublimat-Eisessig fixirtes Präparat des Knochenmarks bei mittlerer Vergrösserung, so erkennen wir sofort, dass das Knochenmark aus zweierlei durchaus verschiedenen Gewebstheilen zusammengesetzt ist. Der

eine besteht aus grossen ovalen oder runden Zellen mit stark granulirtem Protoplasmaleib und ovalem oder hufeisenförmigem Kern mit deutlichem Kerngerüst, der andere aus runden oder polygonal sich begrenzenden Zellen mit homogenem durchsichtigem Protoplasma und rundem gleichmässig stark tingirtem Kern. Das erstere ist das Leukocyten-Bildungsgewebe, das Leukoblastengewebe, das zweite das Erythroblastengewebe. Im Knochenmark ist also das Muttergewebe der weissen und das der röthen Blutkörperchen eng miteinander vereinigt. Dies gilt nicht nur für den Säuger, sondern auch für den Vogel, die Reptilien und die Anuren unter den Amphibien, kurz für alle, Knochenmark führenden, Wirbelthiere.

Welches ist nun der Aufbau des Knochenmarkes beim Säugethier, und wie verhalten sich Erythroblasten- und Leukoblastengewebe zu einander? — Beim normalen Kaninchen erscheint das (gehärtete) Knochenmark auf dem Querschnitt wabenartig. Wie oben bemerkt, ist bei dem normalen Thier reichlich Fett in das Knochenmarkgewebe eingelagert. Durch die Behandlung mit Alkohol etc. wird das Fett ausgezogen; an seine Stelle treten Hohlräume, die durch Septa getrennt sind. Diese sind am dünnsten und enthalten am wenigsten specifische Gewebsbestandtheile im Centrum des Knochenmarks: weiter nach der Peripherie werden sie breiter und schliessen zusammenhängende Massen von Erythroblasten- und Leukoblastengewebe ein. Bei dem in Regeneration begriffenen Knochenmark ist das Gewebe compacter, die Hohlräume sind viel spärlicher, die Zwischenwände breiter. Das Erythroblasten- wie das Leukoblastengewebe ist vermehrt. Die Erythroblastenherde zeigen grössere Durchmesser als normal. Fig. 2a Taf. XV giebt ein schematisches Bild des, in Regeneration begriffenen, Säugerknochenmarks. Wie die Abbildung zeigt, sind Erythroblasten- und Leukoblastengewebe regellos durcheinander gelagert. Sie sind dabei durch keine Scheidewand irgend einer Art voneinander abgegrenzt; vielmehr stossen die peripheren Zellen einer Erythroblasteninsel direct an die Leukoblastenzellen: keine Membran, keine Gefässwand, keine Bindegewebs- oder Endothelzelle liegen dazwischen. Die Erythroblastenherde liegen also bei den Säugethieren nicht in abgeschlossenen Gefässräumen. Ganz anders sind die Verhältnisse bei den anderen Wirbelthieren. Beim Huhn z. B. ist das Erythroblastengewebe in stark erweiterte, venöse Capillaren eingeschlossen; man sieht deutlich die scheidende Gefässwand mit ihren Endothelzellen; kein Erythroblast liegt ausserhalb derselben im Leukoblastengewebe. Bizzozero, der zuerst die Vertheilung des Erythroblastengewebes im Hühnerknochenmark beschrieb, hat die hier gemachten Beobachtungen ohne Weiteres auf das Knochenmark des Säugers übertragen; und so ist in verschiedene Handbücher die falsche Lehre übergegangen, dass allgemein das Erythroblastengewebe in Gefässräume eingeschlossen sei. Dies ist aber, wie oben gezeigt, für das Säugerknochenmark nicht richtig. — Nach der

allgemeinen Annahme lösen sich im Säugerknochenmark die Gefässe schliesslich in wandlose Räume auf, in denen das Blut frei zwischen dem Gewebe des Knochenmarks circulirt. Auf diesem Wege vermögen offenbar auch die Erythroblasten in den Blutstrom zu gelangen.

Betrachten wir nunmehr ein, nach E.B.H. gefärbtes, in Formol-Sublimat-Eisessig fixirtes, Präparat des Kaninchenknochenmarkes bei starker Vergrösserung. Wir finden dann ein Bild, wie Fig. 2b Taf. XV es zeigt. Neben den zwei Gewebselementen der Leukoblasten und Erythroblasten sehen wir als drittes die Riesenzellen. Die Riesenzellen sind Zellen von colossalen Dimensionen. Sie besitzen einen vielfach gewundenen, mehrfach zerstückten Kern (s. auch Fig. 4b Taf. XIV von Theil II). Sie sind des Oefteren ausführlich beschrieben worden. Ihre Function ist unbekannt. Wie in Theil II dieser Arbeit gezeigt wurde, vermögen sie als Phagocyten zu wirken: sie nehmen Leukocyten, die selbst wieder rothe Blutkörperchen aufgefressen haben können, in ihr Inneres auf. Dabei verschmilzt nicht etwa der Leukocytenkern mit dem Riesenzellenkern; vielmehr wird der Leukocyt sammt Inhalt in der Riesenzelle allmählich aufgelöst.

Die Riesenzellen sind im Stadium der Blutregeneration nach Blutkörperchengiften ganz ausserordentlich vermehrt. Sehr schön konnte ich an manchen Präparaten die Neubildung von Riesenzellen beobachten. Dieselben entstehen durch Verschmelzung von einkernigen Leukoblasten (nicht von polynucleären Leukocyten). — Um die in Fig. 4d Taf. XIV wiedergegebene Riesenzelle lag eine grosse Anzahl Zellen mit zwei, drei und mehr verschmelzenden Kernen herum, die die verschiedensten Uebergangsformen zu der ausgebildeten Riesenzelle zeigten.

Die Riesenzellen färben sich bei H.O.-Färbung nicht orangeroth, sondern blassblau; bei E.B.H.-Färbung erscheinen sie schwach röthlich gefärbt. Darnach dürften sie — abgesehen von der gelegentlichen Aufnahme von Blutpigmentresten — keine Beziehung zu dem Blutfarbstoff haben.

Riesenzellen finden sich im Knochenmark von Kaninchen, Meerschweinchen, Katze, Hund und Mensch, fehlen dagegen bei Vögeln und niederen Wirbelthieren.

Die lymphoiden Zellen des Knochenmarkes sind in ihren feinsten Details oft und eingehend beschrieben worden. Ich will mich daher in ihrer Beschreibung kurz fassen und nur ihre Unterschiede gegen die Erythroblasten hervorheben. — Die Leukoblasten sind die Mutterzellen der Leukocyten. Ihr Kern ist, im Gegensatz zu dem der Leukocyten, meist einfach, bläschenförmig rund oder oval, oder hufeisen- oder wurstförmig gestaltet. Der Kern besitzt ein feines Chromatinfadennetz, das durch eigentliche Kernfarbstoffe, wie Hämalaun oder Alaunkarmin, aber auch durch das Methylgrün des E.B.H.-Gemisches deutlich darstellbar

ist. Der Zellleib ist dicht gekörnt; er zeigt bald gröbere, bald feinere acidophile oder neutrophile Granula. Es ist wohl zweifellos, dass unter dem Namen Leukocyten eine ganze Anzahl verschiedener Zellsorten zusammengefasst werden, die morphologisch wie tinctoriell bedeutende Unterschiede zeigen. Es ist ein grosses Verdienst Ehrlich's, in diese Formenfülle ein System gebracht und die einzelnen Arten durch specifische Färbungen unterschieden zu haben. Andererseits sind alle die verschiedenen Leukocytenformen zweifellos miteinander verwandt und stammen voneinander ähnlichen Mutterzellen, den „Leukoblasten“ ab.

Der dritte, uns hauptsächlich interessirende Gewebsantheil des Knochenmarkes ist das Erythroblastengewebe. Ich betone ausdrücklich den Ausdruck „Gewebe“; denn die Erythroblasten liegen nie vereinzelt, sondern stets in Haufen vereinigt, im lymphoiden Gewebe. Leukoblasten- und Erythroblastengewebe sind anscheinend ohne irgend welche Regelmässigkeit durcheinander gelagert. Wie auch die genaue, bei 500 facher Vergrösserung aufgenommene Zeichnung wiedergiebt, stossen Erythroblasten und Leukoblasten direct aneinander.

Die Erythroblasten zeigen folgende Eigenthümlichkeiten: Sie sind rund oder durch gegenseitige Abplattung polyedrisch; ihr Protoplasma ist homogen, durchsichtig, von Granula frei. Bei Färbung von, in Formol-Sublimat-Eisessig fixirten, Präparaten mit E.B.H. erscheint es im Allgemeinen farblos. Auch bei Anwendung von H.O. ist der Protoplasmasaum der meisten Erythroblasten kaum gefärbt, — jedenfalls viel weniger als das Protoplasma zahlreicher polynucleärer Leukocyten, das durch Orange lebhaft gefärbt wird. Wir erkennen hier recht deutlich, dass das Orange kein Reagens auf Hämoglobin ist, da sich ja weisse Blutkörperchen mit demselben färben. Der Kern der Erythroblasten ist kreisrund; er liegt im Allgemeinen im Centrum der Zelle; er ist durch das Methylgrün des E.B.H.-Gemisches grün gefärbt und zwar ganz diffus; von Kernstructur ist nichts wahrzunehmen. Das Bild der Erythroblasten ist ein so typisches und von dem der Leukoblasten so verschiedenes, dass kein Zweifel bestehen kann, dass hier zwei durchaus verschiedene Gewebe vorliegen, zwischen denen es keine Uebergänge giebt.

Giebt uns somit die E.B.H.-Färbung ein übersichtliches Bild des Knochenmarkes, und zeigt sie uns den scharfen Unterschied zwischen Erythro- und Leukoblasten, so vermag sie doch über wichtige Eigenschaften der Erythroblasten nichts Sicheres auszusagen.

Ein Hauptstreitpunkt der verschiedenen Forscher ist: sind die Erythroblasten stets hämoglobinhaltig? oder giebt es hämoglobinlose Mutterformen, die sich erst allmählich in kernhaltige rothe Blutkörperchen umwandeln? Die Befunde an unseren Präparaten scheinen den Vertretern der letzteren Meinung, Löwit u. A., Recht zu geben: das

Protoplasma sieht farblos aus; bei einzelnen erscheint es schwach röthlich gefärbt, aber auch hier besteht noch ein sehr grosser Unterschied gegenüber der lebhaften Färbung der erwachsenen rothen Blutkörperchen.

Wir machen aber noch eine weitere, höchst auffallende, Beobachtung. Wenn wir zahlreiche Erythroblastenherde, namentlich deren periphere Theile durchmustern, so sehen wir, dass die Zellkerne nicht immer lichtgrün gefärbt sind; neben Kernen von dunkelgrüner, moosgrüner, grünbrauner Farbe beobachten wir solche mit braunröthlicher Färbung, derselben, wie sie die Erythrocyten im Allgemeinen zeigen. Was hat nun diese Färbung des Kernes durch die Orange-Componente der E.B.H.-Mischung zu bedeuten? Ist der Kern hämoglobinhaltig? Tritt in ihm, ehe noch das Protoplasma sich zu färben beginnt, Blutfarbstoff auf? Mit anderen Worten: ist der Kern der Erythroblasten Hämoglobinbildner? Wir stehen hier vor einer Reihe von Fragen, die uns die complicirteste Färbetechnik nicht beantworten kann. Eine Entscheidung derselben kann uns nur die frische Untersuchung geben; denn sie ist die einzige, die über etwaigen Hämoglobingehalt von Kern und Protoplasma Auskunft giebt.

Die frische Untersuchung kann entweder am Zupfpräparat oder am Gefrierschnitt vorgenommen werden. Beide Methoden sind anzuwenden. Knochenmarksbröckelchen aus der Femurepiphyse lassen sich leicht mit Glasnadeln zertheilen.

Die Präparation wurde nicht in sog. physiologischer Kochsalzlösung vorgenommen, die sich für Erythrocyten wie für embryonale rothe Blutkörperchen keineswegs als indifferent erwiesen hat, sondern in einem Tropfen aus dem Knochenmark ausgepressten Gewebssaftes. — Die Gefrierschnittmethode bietet den Vorteil, dass sie uns über die gegenseitigen Lagerungsverhältnisse der einzelnen Knochenmarkselemente Auskunft giebt. Nun ist ein so leicht zerfallendes, bröckliches Gewebe wie das Knochenmark, anscheinend für Gefrierschnitte wenig geeignet. Dies gilt namentlich für das fetthaltige Knochenmark des normalen Thieres. Das in Regeneration befindliche Knochenmark dagegen hat eine viel grössere Consistenz, und es gelingt bei einiger Uebung, Gefrierschnitte von 10 μ herzustellen. Nun kann man — mit Recht — einwenden, dass das Gefrieren und Wiederaufthauen auf das Verhalten der Knochenmarkselemente, insbesondere der Erythroblasten, kaum ohne Einfluss sein dürfte. Die ideale Methode ist daher auch nicht die Gefrierschnittmethode am frischen Präparat, sondern der Gefrierschnitt nach Formolbehandlung. Die Präparate kommen auf 12 Stunden in 10prozentige Formollösung und werden dann mit dem Gefriermikrotom geschnitten. Das Knochenmark bekommt durch die Formolbehandlung eine derartige Consistenz, dass sich leicht Schnitte von 5 μ herstellen lassen. Die Schnitte dürfen diese Dicke nicht übersteigen, damit nur eine Zelllage zur Beobachtung kommt. Zur genauen Untersuchung ist

starke Vergrösserung (Wasser- oder homogene Immersion) nothwendig. Ein Vergleith mit einem frischen Zerzupfungspräparat zeigt, dass die Knochenmarkszellen, insbesondere die Erythroblasten, durch die Formol-Gefriermethode keinerlei Veränderung erfahren; ein Verlust an Hämoglobin tritt nicht ein; im Gegentheil wird das Hämoglobin durch Formolbehandlung besonders deutlich hervorgehoben. Das Bild, das ein Formol-Gefrierschnitt zeigt, ist ein überaus klares, übersichtliches; — übersichtlicher als es z. B. Kernfärbungen geben. Es zeigt zunächst die Zellen in natürlicher Grösse; es lässt den Bau des Protoplasmas wie des Kerns (Granula, Chromatinfäden) deutlich erkennen; vor Allem giebt es die natürliche Färbung getreu wieder, und lässt mit Sicherheit erkennen, was hämoglobinhaltig ist, was nicht. Es sei nochmals betont, dass für die Untersuchung des Blutes und der blutbildenden Organe die frische Untersuchung, ev. unter Zuhilfenahme von Formol, die sichersten oder vielmehr die einzig sicheren Resultate giebt.

Wie verhalten sich nun in einem frischen Zerzupfungspräparat die Erythroblasten? Unter den mannigfachen, das Gesichtsfeld erfüllenden Zellformen sind sie leicht kenntlich durch ihr homogenes, granulationsloses Protoplasma und durch den runden, eigenthümlich structurirten Kern. Die Durchmesser einer Anzahl gemessener Erythroblasten betrugen:

8,80 μ,	Kern	6,60 μ,	9,05 μ,	Kern	7,45 μ,
8,25 „	„	6,60 „	8,25 „	„	5,5 „
9,05 „	„	7,15 „	8,80 „	„	6,05 „
9,35 „	„	7,45 „	8,25 „	„	4,95 „
8,80 „	„	6,85 „	9,35 „	„	7,05 „

Es fällt hierbei auf, dass das Verhältniss von Kern und Protoplasma bei dem frisch untersuchten Erythroblast ein anderes ist, als nach Fixirung in Formol-Sublimat-Eisessig und Färbung mit E.B.H. Wie die Abbildung (Taf. XV Fig. 2b) zeigt, erscheint bei, nach letzterer Methode dargestellten, Präparaten der Kerndurchmesser kleiner, der Protoplasmasaum breiter: es hat also offenbar eine Schrumpfung des Kernes stattgefunden. Hier zeigt sich bereits deutlich die Ueberlegenheit der frischen Untersuchung auch der sorgfältigsten Conservirung gegenüber.

Wie verhält es sich nun mit der Vertheilung des Hämoglobins auf Kern und Protoplasma des Erythroblasten? Ist das Protoplasma hämoglobinfrei? und ist andrerseits — zuweilen wenigstens — der Kern mit Blutfarbstoff imprägnirt? — wie es die E.B.H.-Färbung anzudeuten scheint? Zur Entscheidung der Frage habe ich eine sehr grosse Anzahl von Zerzupfungspräparaten, wie Formol-Gefrierschnitten studirt. Das Resultat ist folgendes: Das Protoplasma der Erythroblasten ist stets, wenn auch oft nur schwach, durch Hämoglobin gelb gefärbt; der Kern ist ungefärbt. Der Protoplasmasaum vieler Erythroblasten ist, wie die Zeichnung (Taf. XV Fig. 1e) und die Messung zeigen, oft sehr schmal; er

ist gleichzeitig nur sehr schwach gelb gefärbt: daraus resultirt, dass die Gelbfärbung der Zelle leicht übersehen werden kann. Durch Betrachtung sehr zahlreicher Erythroblasten habe ich mich aber überzeugt, dass eine gelbliche Färbung des Protoplasmasaumes der Erythroblasten stets mit Sicherheit zu constatiren ist. Ich habe, den Schilderungen von Löwit und Anderen Rechnung tragend, immer wieder geprüft, ob es ausser den hämoglobinhaltigen Erythroblasten nicht auch farblose gebe, — was ja a priori durchaus möglich wäre. Nach den Untersuchungen am frischen Knochenmark kann ich aber mit Sicherheit constatiren, dass es farblose Erythroblasten nicht giebt. Von den, von Löwit angegebenen, Kriterien der Blutbildungszellen stimmen alle bis auf den Hämoglobingehalt der Erythroblasten. Es ist aber sehr verständlich, wie Löwit und Andere zu der Behauptung von der Farblosigkeit der Mutterzellen der rothen Blutkörperchen gekommen sind. Wie oben erwähnt, ist der Hämoglobingehalt des grössten Theils der Erythroblasten ausserordentlich gering. Dies tritt namentlich auch hervor, wenn man dieselben mit den lebhaft gefärbten, embryonalen, kernhaltigen, rothen Blutkörperchen vergleicht. Der geringe Blutfarbstoffgehalt kann aber den Zellen bei der Behandlung mit Fixirmitteln, Alkohol, Xylol, Chloroform etc. leicht entzogen werden; sahen wir doch, dass er auch bei unseren sorgfältig conservirten Präparaten verloren gegangen war. Entscheidend konnte nur die frische Untersuchung sein, und diese hat gezeigt, dass die Erythroblasten stets hämoglobinhaltig sind.

Bei den E.B.H.-Präparaten erscheint der Kern der Erythroblasten klein, vollständig pyknotisch; keinerlei Structur ist an ihm zu erkennen. Frisch untersucht zeigt der Kern einmal eine viel beträchtlichere Grösse. Des Weiteren ist er farblos; durch den Contrast zu ihm wird die gelbliche Eigenfarbe des umgebenden Protoplasmasaumes leichter erkennbar. Eine Gelbfärbung des Kernes war nie zu constatiren. Die oben erwähnte gelegentliche Braunfärbung des Kernes mit E.B.H. hat also nicht die Bedeutung, dass der Kern mit Hämoglobin imprägnirt ist, sondern nur, dass die Affinität zu basischen Farbstoffen bei einzelnen Erythroblastenkernen schwinden und einer Affinität zu sauren Farbstoffen Platz machen kann.

Die Betrachtung des frischen Erythroblastenkerns ergiebt, dass derselbe eine ganz charakteristische Structur besitzt. Er ist von einem dichten Netzwerk chromatischer Balken erfüllt, die nur wenig Interfilarsubstanz zwischen sich Raum bieten. Dies Verhalten erklärt die charakteristische, äusserst intensive Färbung der Erythroblastenkerne mit basischen bezw. Kernfarbstoffen. Die E.B.H.-Methode giebt allerdings die Verhältnisse nicht richtig wieder, indem sie den Kern homogen, vollständig pyknotisch zeigt.

Besser ist die Darstellung durch Alauncochenille oder Hämalaun, bei

der der Kern von einem dichten intensiv gefärbten Maschenwerk erfüllt erscheint, in dem sich weniger lebhaft tingirte Stellen finden.

Das Knochenmark giebt sich als in lebhafter Regeneration begriffen zu erkennen durch die zahlreichen Mitosen, die man im Leukoblasten- wie Erythroblastengewebe beobachtet. Wenn wir ein Organ als Blutbildner ansprechen wollen, so müssen wir erstens das Vorhandensein von blutbildendem Gewebe (nicht von einzelnen Erythro- oder Leukoblasten) und zweitens das Vorhandensein von Mitosen fordern. Beides trifft nun für das Knochenmark zu — dagegen nicht für die Milz und die Lymphdrüsen. Dass in den letzteren Organen bei lebhafter Blutneubildung sich gelegentlich kernhaltige rothe Blutkörperchen finden, beweist durchaus nicht, dass diese Organe Blutbildner sind: denn, da bei lebhafter Regeneration Erythroblasten in's Blut übertreten, kann es uns nicht Wunder nehmen, dass sie auch in den genannten Organen sich vereinzelt finden. Erst der Nachweis von zusammenhängendem, Kerntheilungsfiguren zeigendem, Erythroblastengewebe würde sie als Blutbildungsherd charakterisiren. Dieser Beweis ist aber bisher für Milz und Lymphdrüsen nicht geführt worden.

Wie früher mitgetheilt, finden wir in der Regenerationsperiode nach Blutkörperchengiften die Zahl der weissen Blutkörperchen im strömenden Blut ausserordentlich vermehrt. Diese Vermehrung beruht auf wirklicher Neubildung, wie sich aus dem Vorkommen zahlreicher Mitosen im Leukoblastengewebe ergiebt.

Der enorm gesteigerten Regeneration von rothen Blutkörperchen nach Blutkörperchengiften entsprechend, müssen sich an den Mutterzellen derselben massenhaft Mitosen finden. Dass diese den Erythroblasten und nicht etwa den Leukoblasten zugehören, wird durch ihre Lagerung mitten im Erythroblastengewebe erwiesen. Die Mitosen der Erythroblasten zeigen aber ausserdem gewisse Besonderheiten, so dass man sie nach dem Studium einer Anzahl von Präparaten leicht und sicher erkennt. Sie sind zunächst bedeutend kleiner als die Leukoblasten-Mitosen. Noch wichtiger ist der Unterschied in der Zahl und Anordnung der Kerntheilungselemente. Die letzteren sind bei den Leukoblasten zahlreich und schön ausgebildet; bei den Erythroblasten dagegen finden sich nur wenige Theilelemente; dieselben sind kürzer, dicker, plumper, sodass die Kerntheilungsfiguren ein gedrungeneres Aussehen erhalten. Fig. 2b Taf. XV giebt Erythroblasten- und Leukoblasten-Mitosen wieder.

4. Der Uebergang der Erythroblasten in die kernlosen rothen Blutkörperchen.

Nachdem wir nunmehr den Ort und die Art der Neubildung der rothen Blutkörperchen kennen gelernt haben, bleibt noch übrig zu eruiren, wie aus den Jugendformen, den kernhaltigen Erythroblasten, die ausgebildeten, kernlosen, rothen Blutkörperchen entstehen. Ueber die Art dieses Vorganges existiren hauptsächlich zwei Anschauungen: Nach der einen wird der Kern aus den Erythroblasten ausgestossen, nach der anderen zerfällt er in Theilstücke, die sich im Zellleib auflösen. Die erste Theorie wurde von Rindfleisch aufgestellt. Derselbe konnte, als er 0,6% Kochsalzlösung zu den embryonalen kernhaltigen rothen Blutkörperchen zusetzte, das Austreten des Kerns direct unter dem Mikroskop beobachten. Nun hat sich aber herausgestellt, dass hier kein natürlicher Vorgang vorliegt. Die 0,6% Chlornatriumlösung ist für die leicht lädirbaren embryonalen Blutkörperchen durchaus nicht indifferent; wie sie die kernlosen Erythrocyten Erwachsener zum Quellen bringt, so verursacht sie Platzen, bezw. Kernaustritt bei den embryonalen rothen Blutkörperchen. Die Rindfleisch'sche Theorie ist daher auch von den meisten Autoren verlassen worden. Nur Howell und neuerdings Albrecht halten an derselben fest.

Nach der anderen Meinung zerfällt der Kern innerhalb des Erythroblasten in Theilstücke, die sich allmählich im Zellleib auflösen. Dieser Vorgang ist des Näheren beschrieben beim embryonalen Blut. Ich habe kein Urtheil darüber, ob es sich hier thatsächlich so verhält, möchte aber betonen, dass die Verhältnisse am embryonalen rothen Blutkörperchen nicht ohne Weiteres auf die Erythroblasten des Erwachsenen übertragen werden dürfen.

Meine Beobachtungen beziehen sich auf die kernhaltigen rothen Blutkörperchen des Erwachsenen. Eine Entstehung des fertigen rothen Blutkörperchens aus den Erythroblasten durch Ausstossung des Kernes habe ich nicht beobachten können. Allerdings findet man im Blute (bei Fixirung und Färbung mit Hämalaun-Orange oder Ehrlich-Heidenhain-Biondi'schem Farbengemisch) zuweilen freie Kerne. Aber dieselben sind doch sehr selten; auch dürfte sich ihr Vorkommen hauptsächlich aus der eingreifenden Behandlung beim Fixiren des Blutpräparates erklären. Ebensowenig konnte ich Bilder, die auf eine Ausstossung des Kernes deuten, im Knochenmark auffinden. Bei der äusserst lebhaften Neubildung, die nach der Vergiftung mit Blutkörperchengiften eintritt (es werden ja 300000 und mehr rothe Blutkörperchen pro cmm in 24 Stunden gebildet), müssten sich an der Bildungsstätte, i. e. im Knochenmark zahllose ausgestossene Kerne finden, die doch, da sie nicht sofort spurlos verschwinden können, nachweisbar sein müssten. Derartige Anhäufungen von Erythroblastenkernen habe

ich aber nie beobachtet. Die Mehrzahl der Erythroblasten zeigt den Kern, typisch ausgebildet, in ihrer Mitte, von einem schmalen Protoplasmasaum umgeben (Ausnahmen siehe weiter unten). Allerdings ist hierbei tadellose Conservirung vorausgesetzt. Die Präparate dürfen nicht von Leichenmaterial stammen, sondern müssen eben getödteten Thieren entnommen sein. Bei der Fixirung darf keine Schrumpfung stattfinden. Allein jeder Histologe weiss, dass trotz anscheinend ganz gleicher Behandlung das eine Präparat tadellos ausfällt, während an dem anderen mehr oder minder starke Veränderungen sich zeigen. Diese äussern sich manchmal in ausgesprochener Schrumpfung aller Theile, manchmal aber nur in einem abnormen Verhalten der Kerne. Dieselben können verkleinert, zusammengeklumpt, deformirt und dislocirt erscheinen. Am hinfälligsten scheinen die Erythroblastenkerne, am widerstandsfähigsten die Leukocytenkerne zu sein. Letztere können dabei sogar ganz gut erhaltene Kerntheilungsfiguren aufweisen. An solchen Präparaten kann es nun vorkommen, dass der Kern in den Erythroblasten nicht in der Mitte der Zelle, sondern excentrisch, oder ganz nahe der Peripherie zu sitzen scheint; es kann den Eindruck machen, als ob der Kern eben im Austritt begriffen sei; ja es können sich scheinbar freiliegende Kerne unter den Erythroblasten finden. Solche Präparate erweisen sich aber bei näherer Betrachtung stets als unvollkommen und sind für die Lösung der Frage nicht zu verwenden.

Wie verhält es sich nun mit dem Kernzerfall, wie er für die embryonalen kernhaltigen rothen Blutkörperchen geschildert wird? Zunächst liegen die Bedingungen der Beobachtung beim Erwachsenen viel weniger günstig als beim Embryo. Bei letzterem finden wir in einem gewissen Stadium kernhaltige und kernlose rothe Blutkörperchen in ungefähr gleichen Mengen nebeneinander, sodass man sicher sein kann, auch zahlreiche Zwischenformen im Präparate zu haben. Beim Erwachsenen finden sich, selbst bei energischester Regeneration, kernhaltige Blutkörperchen nur als seltenes Vorkommniss in der Gefässbahn, und es ist daher unmöglich, aus den einzelnen, im strömenden Blute beobachteten Formen, eine Entwicklungsreihe aufzustellen. Wir müssen uns also an das Knochenmark selbst halten.

Es sei nun gleich hier bemerkt, dass ich weder im strömenden Blut noch im Knochenmark Zerfall von Erythroblastenkernen in Theilstücke beobachten konnte, wie dies für die embryonalen Blutzellen geschildert worden ist. Solcher Kernzerfall war bei Färbung mit H.O., oder mit Alauncochenille nicht zu constatiren; und doch hätte z. B. die Färbung mit umgenannten Kernfarbstoffen die Kernreste gut zur Erscheinung bringen müssen. Mehr Aufklärung hoffte ich mit der Ehrlich-Heidenhain-Biondi'schen Färbung zu erhalten, die uns ja zur Charakterisirung der Knochenmarkselemente gute Dienste geleistet hatte. Beobachten wir

Fig. 2b Taf. XV, so erkennen wir, dass die Mehrzahl der Erythroblasten regelmässige polygonale Form und kreisrunde, im Centrum der Zelle gelegene Kerne besitzt. Die Kerne sind im Allgemeinen lichtgrau gefärbt. Ausserdem aber finden wir vereinzelte Kerne mit moosgrüner, ferner solche mit grünbrauner, ja sogar mit brauner Färbung. In den benachbarten Gefässen sind die rothen Blutkörperchen überwiegend braunröthlich gefärbt; daneben giebt es aber vereinzelte mit braungrüner, bezw. moosgrüner Färbung. Wir constatiren somit die überraschende Thatsache, dass zwischen den Erythroblastenkernen und den ausgebildeten rothen Blutkörperchen alle möglichen Farbenübergänge existiren. Was bedeutet nun dieses merkwürdige Verhalten? Beweist es nicht eine fortlaufende Entwicklungsreihe von den Erythroblastenkernen zu den „kernlosen" rothen Blutkörperchen? Man könnte verleitet werden, die Hypothese aufzustellen, dass der Kern der Erythroblasten, indem er gleichzeitig mit Hämoglobin sich imprägnire, allmählich mit dem Protoplasma verschmelze, es gleichsam in sich aufnehme, und so zum fertigen rothen Blutkörperchen würde, das dann thatsächlich im Wesentlichen Kern wäre, eine Ansicht, die von vielen Histologen vertreten wird. — Unsere früheren Erfahrungen haben uns aber gelehrt, bei der Deutung von gefärbten Präparaten Vorsicht zu üben. Wir haben gesehen, dass das Methylgrün weder ein idealer Kernfarbstoff, noch das Orange ein specifischer Hämoglobinfärber ist. Wir sehen uns auch hier wieder gezwungen, zur Untersuchung des frischen Knochenmarks zurückzukehren, und recht zahlreiche Zerzupfungspräparate bezw. Formolgefrierschnitte zu durchmustern. In dem vorangehenden Abschnitt haben wir nun das Verhalten, wie es für die Hauptmasse der Erythroblasten typisch ist, geschildert. Wir haben festgestellt, dass das Protoplasma derselben stets, wenn auch oft nur sehr schwach, hämoglobinhaltig, der Kern dagegen ungefärbt, und mit einem dichten, aber deutlich wahrnehmbaren, Netzwerk breiter chromatischer Fäden versehen ist. Finden sich nun ausser diesen typischen Formen noch weitere, die den Uebergang zu den kernlosen rothen Blutkörperchen darstellen?

Wie schon früher bemerkt, erscheint bei frischer Untersuchung der Protoplasmasaum der Erythroblasten schmal und schwach gefärbt; den grössten Theil der Zelle nimmt der Kern ein (wie dies ja bei den embryonalen Formen sämmtlicher Zellarten der Fall ist). Daneben beobachten wir aber auch Erythroblasten, bei denen das Protoplasma einen grösseren, der Kern einen kleineren Theil der Zelle einnimmt. Hier ist auch häufig der Kern nicht mehr central gelegen, sowie oft nicht mehr kreisrund, sondern oval gestaltet. Die Zellen selbst sind nicht mehr regelmässig polygonal, sondern rund oder häufig auch glockenförmig; sie liegen nicht in der Mitte des Erythroblastenherdes, der von den typischen polygonalen Formen eingenommen wird, sondern an dessen Peripherie, sehr oft in directer Nachbarschaft fertig ausgebildeter rother Blut-

körperchen. Vor Allem wichtig ist, dass diese Erythroblasten mit reichlicherem Protoplasma gleichzeitig mehr Hämoglobin führen, stärker gelb gefärbt sind, als die centralen Bildungszellen. Daraus ist aber zu folgern, dass jene Zellen die älteren, diese die jüngeren sind. Da uns ein anderer sicherer Anhalt fehlt, müssen wir die Intensität der Gelbfärbung als Kriterium für die Entwicklungsstufe der Erythroblasten benutzen. In der That können wir die verschiedensten Uebergänge zwischen dem, eben als farbig wahrnehmbaren Protoplasmasaum der jungen Erythroblasten bis zum ausgesprochenen Gelb des Erythrocyten constatiren. — Je stärker gefärbt der Zellleib des Erythroblasten, desto kleiner wird der Kern. Daneben verliert er auch seine regelmässige Structur. Durchsuchen wir eine grössere Anzahl Gesichtsfelder, so finden wir zahlreiche Formen wie Fig. 1e (links) sie zeigt. Die häufig glockenförmigen Erythroblasten sind deutlich gelb gefärbt; die Kerne sind klein, oval oder rund; sie zeigen nicht mehr die charakteristische Structur der jungen Erythroblasten, sondern scheinen aus einer halbflüssigen durchsichtigen Masse zu bestehen, in die zuweilen einige Körnchen eingebettet sind. Schliesslich sieht man Zellen, die bereits ganz die Grösse, Form und Färbung eines neugebildeten rothen Blutkörperchens zeigen, in ihrem Innern aber noch eine, keinerlei Structur mehr aufweisende, matt begrenzte Scheibe, als Rest des Erythroblastenkerns, erkennen lassen. Der Uebergang vom Erythroblasten zum Erythrocyten findet also in der Weise statt, dass das Protoplasma der Bildungszelle an Mächtigkeit und an Intensität der Färbung zunimmt, der Kern an Grösse abnimmt, seine Structur verliert, und sich allmählich auflöst. Diese Vorgänge scheinen sich sehr rasch abzuspielen, woher es kommt, dass die Zwischenformen gegenüber den Erythroblasten und Erythrocyten einen so geringen Procentsatz ausmachen.

Unter den in Fig. 1d Taf. XV wiedergegebenen Erythroblasten aus dem strömenden Blut entsprechen die eben geschilderten Zwischenformen den Zellen mit lebhaft orange gefärbtem Protoplasma, und relativ kleinem, intensiv gefärbtem, keinerlei Kernstructur mehr zeigendem, Kern.

Die Ehrlich-Heidenhain-Biondi'sche Färbung zeigt nicht so deutlich die Veränderungen der Kernstructur; dafür deutet sie die chemischen Veränderungen an, die der Erythroblastenkern bei seiner Umbildung erleidet. Sein Inhalt verliert allmählich die Affinität zu basischen, und gewinnt solche zu sauren Farbstoffen; daher die eigenthümlichen Farbenübergänge vom Lichtgrün (durch Methylgrün) über Moosgrün, Grünbraun, zum Braunroth.

Auch bei den eben ausgebildeten kernlosen rothen Blutkörperchen ist — durch eine kurze Zeit — noch eine Andeutung vorhanden, dass in ihnen eine grosse Menge chromatischer Substanz aufgelöst ist; nämlich durch die Polychromasie, die wir, wie früher erwähnt, bei einzelnen neugebildeten rothen Blutkörperchen gefunden haben.

Résumé.

Fassen wir noch einmal die Eigenschaften der Erythroblasten kurz zusammen, so ergiebt sich Folgendes: Die Erythroblasten sind wohlcharakterisirte Zellen mit durchscheinendem, granulalosem Zellleib, der stets, wenn auch oft nur schwach, mit Hämoglobin imprägnirt ist, und mit farblosem, ein dichtes Gefüge zeigendem, mit Kernfarbstoffen sich intensiv färbendem, Kern. Die Erythroblasten liegen in Gruppen, zu Gewebsinseln vereinigt, mitten im lymphoiden Gewebe, ohne von diesem durch eine Scheidewand (Gefässwand) getrennt zu sein. Sie vermehren sich durch indirecte Kerntheilung, wobei sie charakteristische Kernfiguren, ausgezeichnet durch einfache, gedrungene Formen, bilden. — Das lymphoide Gewebe besteht aus Leukocyten und deren Mutterzellen, den Leukoblasten. Die Leukoblasten besitzen einen grossen, mit zahlreichen Granula versehenen Leib und einen unzertheilten, ein deutliches Kerngerüst zeigenden, Kern. Sie vermehren sich durch mitotische Theilung; — ihre Kernfiguren sind deutlich von denen der Erythroblasten verschieden. Die Leukoblasten besitzen schliesslich die Fähigkeit amöboider Bewegung, die den Erythroblasten abgeht. — Aus den Leukoblasten gehen Leukocyten, aus den Erythroblasten Erythrocyten hervor. Die kernlosen rothen Blutkörperchen entstehen aus den kernhaltigen Erythroblasten durch Auflösung des Kernes, wobei derselbe morphologische wie tinctorielle Veränderungen zeigt. Diese Umwandlung geht hauptsächlich im Knochenmark vor sich; nur selten finden sich Erythroblasten in den Gefässbahnen. Gehäuftes Auftreten von kernhaltigen rothen Blutkörperchen im strömenden Blute bei Bluterkrankungen ist eher auf Störungen der Blutbildungsorgane, als auf lebhafte Regeneration zurückzuführen. — Die kernhaltigen Erythroblasten der Erwachsenen sind Analoga der embryonalen rothen Blutkörperchen; sie unterscheiden sich aber von letzteren durch geringere Grösse und viel schwächeren Hämoglobingehalt. — Die Vermehrung der weissen Blutkörperchen findet nur durch Theilung der Leukoblasten, die der rothen Blutkörperchen nur durch Theilung der Erythroblasten statt. Es sind also unter den Blutbildungszellen je zwei Categorieen zu unterscheiden: solche, die in Reifeformen (kernlose rothe Blutkörperchen und mono- oder polynucleäre Leukocyten) übergehen und in's Blut übertreten, und solche, die an Ort und Stelle bleiben, und der Neubildung — gewissermaassen der Erhaltung der Art — dienen. — Leukoblasten- und Erythroblastengewebe bestehen von Anfang an gesondert nebeneinander; nie finden Uebergänge von Leukocyten in Erythrocyten, noch von Leukoblasten in Erythroblasten statt.

Die Regeneration der rothen Blutkörperchen beim Huhn.

Im II. Theil dieser Arbeit wurde gezeigt, dass die durch Butgifte veränderten rothen Blutkörperchen des Huhns ungemein rasch aus dem Kreislauf verschwinden. Ebenso rasch erfolgt auch der Wiederersatz der zu Grunde gegangenen Erythrocyten. Dies ergab sich aus täglich durchgeführten Zählungen der rothen Blutkörperchen. Das Blut wurde aus dem Kamm entnommen, aus dessen Zacken nach Abtragung der Spitze ein schöner Blutstropfen hervorquillt. Durch glühenden Platindraht wurde die kleine Blutung gestillt. — Die Ergebnisse der Blutkörperchenzählungen sind in Tabelle V bis VIII bezw. in Curve V bis VIII niedergelegt.

Tabelle V.

Huhn-Vergiftung mit 0,1 gr Phenylhydrazin.

Normal	4 060 000
Nach 1 Tag	1 836 000
„ 2 Tage	2 062 000
„ 3 „	2 684 000
„ 4 „	3 254 000
„ 5 „	3 800 000
„ 6 „	4 110 000

Tabelle VI.

Huhn-Vergiftung mit 0,1 gr Phenylhydrazin.

Normal	4 035 000
Nach 1 Tag	1 620 000
„ 2 Tage	1 875 000
„ 3 „	2 290 000
„ 4 „	2 878 000
„ 5 „	3 800 000
„ 6 „	4 024 000

Tabelle VII.

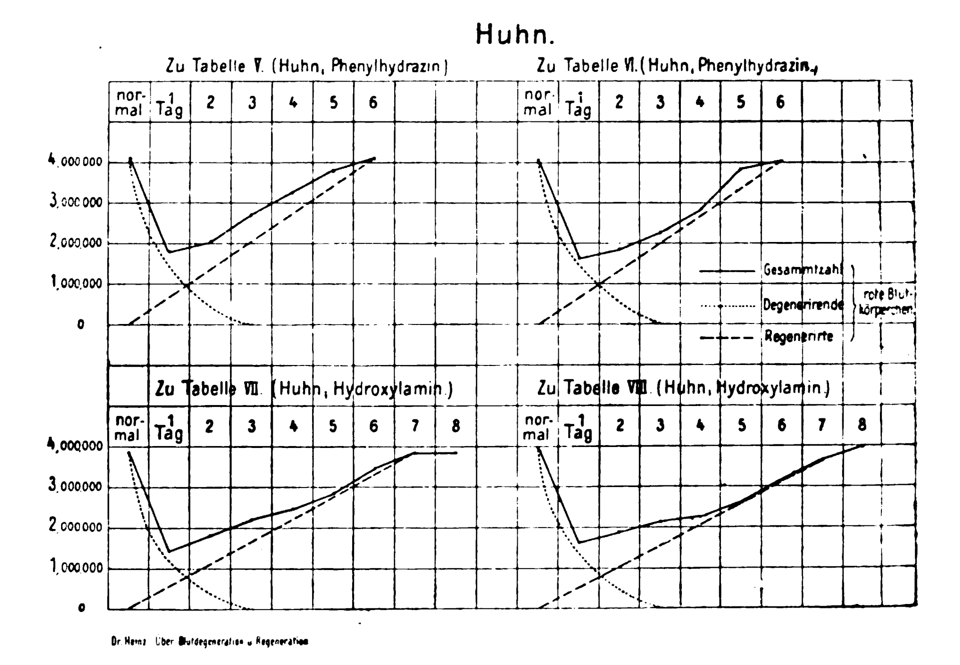
Huhn-Vergiftung mit 0,1 gr Hydroxylamin.

Normal	3 866 000
Nach 1 Tag	1 460 000
„ 2 Tage	1 810 000
„ 3 „	2 196 000
„ 4 „	2 406 000
„ 5 „	2 864 000
„ 6 „	3 422 000
„ 7 „	3 880 000
„ 8 „	3 886 000

Tabelle VIII.

Huhn-Vergiftung mit 0,08 gr Hydroxylamin.

Normal	3 996 000
Nach 1 Tag	1 640 000
„ 2 Tage	1 871 000
„ 3 „	2 095 000
„ 4 „	2 282 000
„ 5 „	2 600 000
„ 6 „	3 180 000
„ 7 „	3 744 000
„ 8 „	3 986 000



Als Normalzahl für ein gesundes Huhn ergab sich als Mittel einer grösseren Anzahl Bestimmungen 4 000 000 pro cmm. Diese Zahl kann heruntergehen auf 1 800 000 bis 1 400 000; und zwar wird das Minimum sehr rasch, bereits 24 Stunden nach der Vergiftung erreicht. Am zweiten Tage beginnen die Zahlen bereits wieder zu steigen, halten sich aber noch unter. 2 000 000 pro cmm. Vom dritten Tage aber gehen die Zahlen sehr rasch hinauf, und bereits am sechsten, spätestens am achten Tage, ist die ursprüngliche Zahl von ca. 4 000 000 wieder erreicht. Wir constatiren also hier einen geradezu verblüffend raschen Ersatz von rothen Blutkörperchen. In der kurzen Zeit von 6—8 Tagen verschwinden sämmtliche alte, durch das Blutgift geschädigte Erythrocyten aus dem Kreislauf, und es wird die ganze Masse, 4 000 000 pro cmm, durch neugebildete Blutkörperchen wieder ersetzt. Es werden also pro Tag 500 000 bis 666 000 rothe Blutkörperchen pro cmm gebildet. — Sehr schön kann man schon äusserlich den Process des Blutkörperchenschwundes und des Wiederersatzes am Kamm des Huhnes beobachten. Der leuchtendrothe Kamm wird nach Injection von Phenylhydrazin oder Hydroxylamin zunächst durch Methämoglobinbildung braunroth; nach 24 bezw. 48 Stunden ist er blassrosa geworden; am dritten Tage beginnt er sich wieder zu röthen; die Röthung nimmt rasch zu und am sechsten Tage ist er wieder leuchtendroth wie vor der Vergiftung.

Bei dem Huhn scheint schon im Normalzustand eine lebhafte Erneuerung der Blutelemente vor sich zu gehen. Dafür spricht, dass sich

im normalen Blute, wenn auch nur vereinzelt, Jugendformen der rothen Blutkörperchen, also „Erythroblasten", vorfinden. Ich konnte solche bei genauem Durchsuchen fast in jedem Blutpräparat von normalen Thieren finden. Sie stellen sich als kleine, farblose Spindelzellen dar. Wie wir sehen werden, sind auch bei der Eidechse, beim Frosch und beim Karpfen die Jugendformen der rothen Blutkörperchen hämoglobinfrei und von spindelförmiger Gestalt. Sämmtliche Wirbelthiere mit kernhaltigen rothen Blutkörperchen besitzen also farblose, hämoglobinfreie Erythroblasten, die erst später Hämoglobin in sich aufnehmen bezw. entstehen lassen, — im Gegensatz zu den Säugethieren, deren Erythroblasten einen, wenn auch oft nur sehr geringen Hämoglobingehalt in ihrem Protoplasma aufweisen. — Wenn nun aber auch die Jugendformen der rothen Blutkörperchen bei den niederen Wirbelthieren farblos sind, so sind sie deshalb doch nicht mit den weissen Blutkörperchen in Parallele zu setzen; denn die hämoglobinfreien Erythroblasten zeigen den Leukocyten gegenüber durchgreifende morphologische Unterschiede, wie auch ein verschiedenes physiologisches Verhallen (s. u.) Ihren Namen haben die Spindelzellen von der charakteristischen Form der betreffenden Blutelemente beim Frosch, bei dem sie längst bekannt sind.

Die Spindelzellen des Huhnes haben folgende Dimensionen:

8,80 : 4,90 μ,	Kern 4,9 : 2,7 μ,	9,60 : 4,10 μ,	Kern 4,4 : 2,2 μ,
8,25 : 3,60 „	„ 4,4 : 2,2 „	10,90 : 6,90 „	„ 4,9 : 2,7 „
9,35 : 3,60 „	„ 4,9 : 2,7 „	9,05 : 5,80 „	„ 4,2 : 2,7 „

Sie stellen ziemlich kurze, dicke Spindeln dar im Gegensatz zu den schmalen, langgestreckten Spindelzellen des Frosches. Zuweilen erscheinen sie dadurch, dass beide Spitzen nach derselben Seite umgebogen sind, wie kleine Kähnchen (Taf. XV Fig. 3). Sie haben ein fein gekörntes Protoplasma, das durchaus keine Gelbfärbung, keinen Hämoglobingehalt, zeigt. Der Kern ist oval, er nimmt einen relativ sehr grossen Theil der Gesammtzelle ein (wie dies bei allen jungen Bildungszellen der Fall ist). Der Kern hat keinen Nucleolus; er besitzt auch kein deutlich darstellbares Fasernetz, wie etwa der Kern der Leukocyten. Er erscheint vielmehr gleichmässig dicht gekörnt. Kernfarbstoffe nimmt er sehr lebhaft und gleichmässig auf und ähnelt hierin dem Kern der Säugethier-Erythroblasten.

Haben nun diese eigenthümlich geformten, hämoglobinfreien Spindelzellen wirklich Beziehungen zu den rothen Blutkörperchen? sind sie die Vorstufen der letzteren? Dass dies in der That der Fall, ergiebt sich einmal aus ihrem gehäuften Vorkommen in dem Blutkörperchenbildungsgewebe, dem Erythroblastengewebe des Knochenmarks, und zweitens daraus, dass sie durch alle möglichen Uebergangsformen mit den fertigen rothen Blutkörperchen verbunden sind. Zunächst verbreitert sich die

Spindelzelle und runden sich die Spitzen ab. Zugleich schwillt der Kern und wird mehr bläschenförmig. Seine Grössenzunahme entspricht aber nicht derjenigen des Protoplasmas; während in der Spindelzelle der Kern den grösseren Theil der Blutzelle einnahm, beginnt jetzt das Protoplasma des Zellleibs zu überwiegen. Gleichzeitig verliert das Protoplasma seine feine Körnung und wird homogen. In diesem Stadium nimmt es nun auch Hämoglobin auf: es resultirt eine ovale, hellgelb gefärbte Blutzelle mit durchsichtigem Protoplasma und bläschenförmigem Kern. Der Hämoglobingehalt nimmt immer mehr zu. Auch die Structur des Kerns ändert sich wieder: er wird längsoval und sein Gefüge wird dichter, bis er schliesslich ganz homogen erscheint.

Die Umwandlung der jugendlichen Erythroblastenformen in ausgebildete rothe Blutkörperchen erfolgt sehr rasch. Wir finden Spindelzellen im strömenden Blute nie in grosser Menge, dagegen vom zweiten Tage an bereits massenhafte neugebildete rothe Blutkörperchen. — Wir werden sehen, dass bei den kaltblütigen Thieren mit kernhaltigen rothen Blutkörperchen die Sache sich umgekehrt verhält, indem hier die Spindelzellen und Uebergangsformen sehr lange persistiren, und nur sehr allmählich sich in fertige rothe Blutkörperchen verwandeln.

Der Ort der Entstehung der rothen Blutkörperchen ist bei dem Huhn wie bei dem Säugethier das Knochenmark. Im Knochenmark des Vogels ist, wie in dem des Säugers, Erythroblastengewebe mit Leukocyten- bezw. Leukoblastengewebe eng vereinigt. Aber es besteht folgender grosse Unterschied: Während im Knochenmark des Säugers Erythroblasten- und Leukoblastengewebe ohne Scheidewand neben- und durcheinander liegen, sind sie im Hühnerknochenmark streng gesondert, indem sämmtliches Erythroblastengewebe in Gefässräume eingeschlossen ist.

Um über das Verhalten des Knochenmarkes im normalen Zustand eine Anschauung zu gewinnen, durchsägte ich Femur und Tibia von normalen Hühnern der Länge nach mit der Laubsäge. Im ganzen Femur und in der oberen Hälfte der Tibia ist das Knochenmark grauroth, fettglänzend und bröcklich; in der unteren Hälfte der Tibia ist es gelb: reines Fettmark. Mikroskopische Untersuchung des Femurmarkes zeigt, dass auch in diesem sehr reichlich Fett enthalten ist. Im Stadium lebhafter Regeneration verschwindet das Knochenmarksfett aus Femur und oberer Tibiahälfte; in der unteren Hälfte der Tibia bleibt es erhalten. Das Fettgewebe wird ersetzt durch Erythroblasten- und Leukoblastengewebe; dadurch wird das Knochenmark compacter, weniger bröcklich, sodass es sich in wurstförmigen Massen aus dem Femur herauslösen lässt; vor Allem ändert es seine Farbe: es wird dunkelweinroth. Diese Aenderungen verlaufen sehr schnell: innerhalb weniger Tage. — Ist die

Blutneubildung vollendet, so stellen sich bald wieder Fettzellen im Knochenmarkgewebe ein.

Zur mikroskopischen Untersuchung entnahm ich regelmässig zusammenhängende Stücke Knochenmarks aus der Femurepiphyse. Die Stücke wurden hauptsächlich in Formol oder in Formol-Sublimat-Eisessig fixirt. Das Formol leistete auch hier wieder ausgezeichnete Dienste, indem es das Hämoglobin (selbst in geringsten Mengen) wie die aus dem Hämoglobin hervorgegangenen Farbstoffe sehr deutlich zur Anschauung brachte. Die mit neugebildeten rothen Blutkörperchen vollgefüllten Gefässräume des Knochenmarks stellten sich scharf und deutlich, wie das gelungenste Injectionspräparat, dar. Die gehärteten Stücke wurden in Paraffin eingebettet und entweder im Stück mit Alauncarmin bezw. Alauncochenille oder mit Hämalaun, — oder im Schnitt mit Hämalaun-Orange, oder mit Ehrlich-Heidenhain-Biondi'schem Farbengemisch gefärbt.

Der histologische Bau des Vogelknochenmarkes wurde eingehend von Bizzozero und Denys studirt. An der Zusammensetzung des Hühnerknochenmarkes nehmen hauptsächlich zwei Gewebselemente Theil: die Leukocyten bezw. Leukoblasten und die Erythroblasten. Die Riesenzellen, die für das Säugerknochenmark so charakteristisch sind, fehlen im Knochenmark des Vogels vollständig. Das gesammte Erythroblastengewebe ist in Gefässräume eingeschlossen, und zwar in eigenartig umgebildete venöse Capillaren. Dieselben sind zu grossen spindelförmigen oder ovalen Räumen umgestaltet, die mit Erythroblasten dicht gefüllt sind. Fig. 3a Taf. XV giebt ein schematisches Bild des in Regeneration begriffenen Hühnerknochenmarkes. Wir erkennen deutlich die scharfe Sonderung von Erythroblasten- und Leukoblastengewebe. Weil die Verhältnisse hier klar und einfach liegen, hat man dieselben willkürlicher Weise auf das Säugerknochenmark übertragen, und für den Warmblüter, wie für die Wirbelthiere überhaupt, den Einschluss des Erythroblastengewebes in Gefässräume gelehrt. Dies ist aber durchaus falsch: bei den Säugethieren ist, wie wir früher gesehen, das Verhalten der Gefässräume und die Vertheilung des Erythroblastengewebes eine ganz andere als bei dem Vogel (und den niederen Wirbelthieren).

Den feineren Bau der Knochenmarkselemente beim Huhn haben Bizzozero und Denys geschildert. Sehr charakteristisch sind die Leukocyten bezw. Leukoblasten des Hühnerknochenmarks gestaltet. Dieselben besitzen einen ovalen oder knolligen, wurstförmigen oder hufeisenförmigen Kern mit deutlichem Kerngerüst, und einen grossen, runden Zellleib, der eigenthümliche Granula einschliesst. Diese Granula sind acidophil, sie färben sich lebhaft mit Eosin oder Orange; sie sind von beträchtlicher Grösse; theils sind sie rund, theils erscheinen sie stäbchenförmig. Bei sehr starker Vergrösserung erkennt man, dass die stäbchen-

förmigen Granula in Wahrheit spindelförmig gebaut sind, und dass in der Mitte der kurzen Spindel ein heller Punkt (das ungefärbte Centrum) vorhanden ist. — Diese grossen, mit acidophilen Granula versehenen Leukocyten liegen den erweiterten, mit Erythroblasten gefüllten, Gefässräumen dicht an, und bilden den grösseren Theil des lymphoiden Gewebes des Knochenmarks. Ausser ihnen giebt es aber noch andere lymphoide Zellen, die kleiner sind, keine Granula führen, und relativ grosse, runde oder ovale, Kerne mit Kerngerüst und Kernkörperchem besitzen.

Die grossen granulirten Zellen scheinen bei der Blutdegeneration nach Blutkörperchengiften eine besondere Function auszuüben. Sie erscheinen nämlich im frisch untersuchten Präparat, bezw. im Gefrierschnitt nach Formolbehandlung, gelblich, und zwar diffus gelb, gefärbt. Körniges Blutpigment ist in ihnen nicht wahrzunehmen. Wir finden solches im Knochenmark des Huhns viel weniger als im Knochenmark des Säugers. Dagegen ist sehr viel Blutfarbstoff in diffuser Form in dem, die Gefässräume umschliessenden, lymphoiden Gewebe vertheilt. Schon ohne specifische Hämoglobinfärbung heben sich im Formol-gehärteten Präparate die Leukocytenherde gelblich ab; mit Orange färben sie sich leuchtend roth. — Färbt man in Formol-Sublimat-Eisessig fixirte Präparate mit Ehrlich-Heidenhain-Biondi'schem Dreifarbengemisch, so tritt die im II. Theil dieser Arbeit geschilderte Erscheinung ein: die mit Hämoglobin imprägnirten acidophilen Granula färben sich dunkel- bis schwarz-braunviolett, eine Erscheinung, die wir in gleicher Weise an den eosinophilen Zellen des Säuger- wie des Frosch-Knochenmarks beobachten.

Die Imprägnation der grobgranulirten Leukocyten mit gelöstem Blutfarbstoff hat vielleicht die Bedeutung, dass die Erythroblasten in den Gefässräumen bei ihrer Umwandlung in hämoglobinhaltige Blutkörperchen in ihrer Umgebung sofort genügend Blutfarbstoff zur Verfügung finden; sodass das, bei dem Untergang der rothen Blutkörperchen freiwerdende, Hämoglobin sofort wieder zur Blutbildung verwandt würde. Dies wäre gerade beim Huhn, bei dem Blutdegeneration wie Regeneration so ausserordentlic . rasch verlaufen, leicht verständlich.

Wie verhält sich nun das Erythroblastengewebe? Denys und Bizzozero stimmen darin überein, dass die Erythroblasten in Gefässräume mit deutlich darstellbarer Wandung eingeschlossen sind. In der That ist überall eine Auskleidung der die Erythroblasten einschliessenden Hohlräume mit Endothelien zu constatiren.

Von anderen Gefässen unterscheiden sich allerdings diese Hohlräume sehr bedeutend: einmal durch ihre Gestalt und ihre Grösse, und zweitens dadurch, dass sie, wenigstens im, in Regeneration begriffenen, Knochenmark, mit Erythroblasten und Erythrocyten so dicht erfüllt sind, dass ihr Inhalt den Eindruck eines compacten Gewebes macht.

Die Blutbildungszellen sind folgendermaassen in den Gefässräumen vertheilt (Taf. XV Fig. 3 b): Die jüngsten Formen sitzen in ein- oder mehrfacher Schicht der Gefässwand wie ein Keimlager auf. Sie erscheinen als kubische, oder, durch Aneinanderpressen polygonal gestaltete, Zellen und ähneln Epithel- oder Drüsenzellen. Sie sind hämoglobinfrei; sie besitzen ein sehr fein und gleichmässig gekörntes Protoplasma, das durchaus farblos ist, und mit Orange sich nicht färbt. Der Kern ist rund oder oval, dicht gekörnt, gleichmässig stark tingirt, enthält im Gegensatz zu den Leukocyten kein deutlich darstellbares Netzwerk, und lässt keine Nucleoli erkennen.

Weiter nach innen von diesen Keimschichten, die, wie bemerkt, den Endothelien der Gefässwand auflagern, folgen polygonale Zellen mit meist in einer Richtung verlängerter Achse, ovalem Kern und schwach gelblich (bezw. mit Orange röthlich) gefärbtem, durchsichtigem Protoplasma. Im Centrum des Gefässes folgen dann wohlausgebildete typische rothe Blutkörperchen.

Dass die, der Gefässwand anliegenden, farblosen Zellen in der That Erythroblasten darstellen, hat zuerst Denys gelehrt. Im Gegensatz zu Denys erklärt Bizzozero jene Zellen als nicht zu den Erythroblasten gehörig, sondern als weisse Blutkörperchen. Bizzozero hat sich offenbar durch die aprioristisch vorgefasste Meinung, dass die rothen Blutkörperchen bei allen Wirbelthierklassen hämoglobinhaltige Vorstufen haben müssten, verleiten lassen, die thatsächlichen Befunde, die er richtig beschreibt, falsch zu deuten. Dass in der That jene Keimlager farbloser Zellen Erythroblastengewebe darstellen, geht aus Folgendem hervor:

Erstens finden wir im Blut als Jugendformen der rothen Blutkörperchen hämoglobinlose, ungefärbte Zellen von charakteristischer Form und Verhalten, die von den Leukocyten durchaus verschieden, dagegen mit den erwachsenen rothen Blutkörperchen durch alle möglichen Zwischenstufen verbunden sind. Es sind also thatsächlich die Vorstufen der rothen Blutkörperchen beim Huhn (— ebenso bei den niederen Wirbelthieren —) hämoglobinfrei. Die Jugend- und Uebergangsformen kann man gut studiren, wenn man lebhafte Blutneubildung anregt. Bizzozero hat dies zwar auch — durch Blutentziehungen — zu bewerkstelligen versucht; aber, wie am Eingang dieser Arbeit bemerkt ist, kann man durch Blutentziehungen nie eine annähernd so lebhafte Regeneration erzielen wie durch ein Blutgift, das alle rothen Blutkörperchen zerstört, worauf das ganze Blut neu gebildet werden muss. Dass Bizzozero keine besonders lebhafte Regeneration erzielt hat, geht daraus hervor, dass er das Knochenmark des Huhnes im Stadium der Blutneubildung immer noch grauroth fand, während es in meinen Versuchen tief dunkelroth erschien.

Man sieht nun nicht nur im strömenden Blute alle Uebergänge vom farblosen Erythroblasten zum fertigen rothen Blutkörperchen, sondern

noch schöner und übersichtlicher in den Gefässräumen selbst, weil hier die verschiedenen Entwicklungsstufen in regelmässiger Reihenfolge von der Peripherie nach der Mitte zu angeordnet sind.

Bizzozero macht Denys den Einwand, seine farblosen Erythroblasten seien Kunstproducte, die durch Auslaugung der peripheren Theile des Erythroblastengewebes durch das, zur Conservirung benutzte, Sublimat entstanden seien. Dieser Einwand kann für meine frisch untersuchten, oder nur mit Formol fixirten Präparate nicht gelten, die genau dasselbe wie die Denys'schen zeigen.

Bizzozero sagt: „Ich möchte nicht behaupten, dass man in jedem einzelnen Falle mit Bestimmtheit behaupten kann, ob eine gegebene Zelle ein junges rothes Blutkörperchen oder ein Leukocyt ist. Manchmal tritt der Farbenunterschied des Protoplasmas der beiden Zellarten nicht genügend hervor, trotz bester, stärkster Objective.“

Thatsächlich bestehen alle Uebergangsformen von den Zellen der farblosen Randschicht durch Spindelzellen, linsenförmige, längsovale Zellen zu den fertigen rothen Blutkörperchen; und ebenso sieht man den Hämoglobingehalt ganz allmählich vom Rande nach der Mitte zunehmen. Besser als die Beschreibung schildert Fig. 3b Taf. XV diese Verhältnisse.

Der lebhaften Blutneubildung entsprechend beobachten wir sehr zahlreiche Mitosen in dem Knochenmark des Huhns. Wie früher bemerkt, findet bei der auf Blutkörperchengifte folgenden Blutregeneration regelmässig eine ganz ausserordentliche, nicht nur relative, sondern absolute, Vermehrung der weissen Blutkörperchen statt. Dem entsprechend sehen wir im Leukoblastengewebe des Hühnerknochenmarks zahlreiche Mitosen. Dieselben sind in Formol- wie in Sublimatpräparaten sehr schön durch Alauncochenille oder Hämalaun darstellbar. — Ausserdem aber finden sich, entsprechend der Neubildung von 500000—660000 rothen Blutkörperchen pro cmm und Tag, massenhafte Kerntheilungsfiguren in dem Erythroblastengewebe im Innern der Gefässräume, und zwar sind sie auf die peripheren Schichten vertheilt, fehlen dagegen im Centrum des Gefässes, das von den fertigen rothen Blutkörperchen erfüllt ist. Es findet also bei dem Vogel wie bei dem Säugethier die Neubildung der rothen Blutkörperchen nicht durch Theilung der erwachsenen Erythrocyten, sondern durch Vermehrung der Jugendformen, der Erythroblasten, statt. Diese Vermehrung erfolgt, wie bei den Leukoblasten, durch indirecte Kerntheilung. Die Kerntheilungsfiguren der Erythroblasten sind im Allgemeinen kleiner als die der Leukoblasten; sie sind ferner einfacher, gedrungener, plumper. Fig. 3b zeigt die Häufigkeit der Mitosen im Erythroblasten- wie Leukoblastengewebe.

Die Regeneration der rothen Blutkörperchen bei der Eidechse.

Zu meinen Versuchen benutzte ich grosse, aus Bozen bezogene, Exemplare von Lacerta viridis. Vergiftet wurden sie hauptsächlich durch Hydroxylamin und Phenylhydrazin. Die Dosen müssen sehr klein genommen werden. Das Hämoglobin der Eidechse wandelt sich unter dem Einfluss der genannten Gifte sehr leicht in Methämoglobin um. Der plötzliche Sauerstoffmangel versetzt die Thiere in tetanische Krämpfe, aus denen aber bei kleinen Dosen Erholung erfolgt. Die Thiere sind eine Zeit lang matt und krank, werden dann anscheinend wieder ganz munter, gehen aber häufig später, nach 2—3 Wochen, zu Grunde. Um die Thiere längere Zeit am Leben zu erhalten und dabei doch kräftige Zerstörung der rothen Blutkörperchen mit nachfolgender Neubildung zu erzielen, muss man die Dosis von ca. 0,00075 gr Phenylhydrazin geben. — Secirt man eine Eidechse 3—4 Wochen nach erfolgter Vergiftung, so findet man sie hochgradig anämisch. Das Herz erscheint blassrosa, das aus ihm ausströmende Blut trübröthlich. Es enthält vereinzelte, hochgradig veränderte, noch nicht zur Ausscheidung gelangte, alte Blutkörperchen und noch sehr wenig neugebildete, normale Erythrocyten. Sehr zahlreich sind weisse Blutkörperchen mit kleinen und grossen Granula und ovalem, hufeisenförmigem oder polymorphem Kern mit deutlichem Kerngerüst. Daneben finden sich zahlreiche Jugendformen der rothen Blutkörperchen in allen Uebergängen vom jüngsten Erythroblasten bis zum ausgebildeten Erythrocyten. Die jüngsten Formen stellen — wie beim Frosch — Spindelzellen dar. Sie finden sich zahlreich im circulirenden Blut. Sie sind schmal, langgestreckt; ihr Kern ist spindel- oder stäbchenförmig. Ihre Dimensionen betragen:

14,30:4,40 — 14,85:5,50 — 17,05:4,95 — 17,60:4,95 — 14,85:5,50
17,05:4,95 — 14,85:7,70 — 14,30:7,70 — 15,40:8,25 — 14,85:8,25 μ.

Das Protoplasma der Spindelzellen ist gleichmässig fein gekörnt, hämoglobinfrei. Der Kern erscheint ebenfalls gleichmässig, aber dichter gekörnt, Nucleolen sind nicht vorhanden. Den Erythroblasten fehlen die amöboiden Bewegungen, dagegen sind sie sehr hinfällig und leicht veränderlich. Bei der Weiterentwicklung der Spindelzellen wächst der Zellleib und wird oval; der Kern verbreitert sich, wobei er sich häufig verkürzt, und wird bläschenförmig Das Protoplasma verliert seine feine Körnung und wird homogen; gleichzeitig beginnt es sich mit Hämoglobin zu imprägniren; der Kern verliert seine Körnung und sein bläschenförmiges Aussehen; er wird längsoval und homogen: das ausgewachsene rothe Blutkörperchen ist fertig (Taf. XV Fig. 6).

Die Bildungsstätte der rothen Blutkörperchen der Eidechse ist das Knochenmark. Zur mikroskopischen Untersuchung wurde dasselbe der Epiphyse des Femur entnommen. Im normalen Zustand ist es gelb

oder orangegelb gefärbt und enthält sehr reichlich Fett. — Im Regenerationsstadium nach Phenylhydrazinvergiftung ist das Fett vollständig verschwunden; wir finden im Femur hellrothes („lymphoides") Mark. Das mit einem feinen Messerchen der Femur-Epiphyse entnommene Mark wurde in Formol-Sublimat-Eisessig fixirt, in Paraffin eingebettet und mit Hämalaun-Orange gefärbt.

Der Bau des Knochenmarks der Eidechse ist folgender (s. die schematische Uebersichtsfigur 5a Taf. XV): Das Gerüst bildet das, die Gefässe umhüllende, Gewebe, das auf dem Quer- (oder Längs-) Schnitt in Form von Septa, die runde oder ovale Hohlräume begrenzen, erscheint. DieseHohlräume sind ihrerseits von feinen, sich netzförmig verbindenden Strängen durchzogen. Diese Stränge bestehen aus spärlichem Bindegewebe mit Bindegewebszellen und ein- oder mehrfachen Reihen von lymphoiden Zellen. Das Erythroblastengewebe (Fig. 5b) ist in, mit dünner Wandung versehenen, Gefässräumen eingeschlossen. Dieselben sind umgeben von compactem Leukoblastengewebe, in welchem sich einerseits zahlreiche Mitosen, andrerseits viele mit Blutpigment beladene Zellen finden; daneben ist Blutfarbstoff auch dem bindegewebigen Stroma eingelagert. Die Gefässräume sind mit flachen Endothelzellen belegt. Ausserdem sind sie in theils fortlaufender, theils unterbrochener Reihe von Erythroblasten besetzt.

Dass diese Zellen in der That die Blutbildungszellen darstellen, ergiebt sich aus Folgendem:

Erstens: aus der Analogie mit den am gleichen Ort befindlichen und analog gestalteten Erythroblasten von Huhn und Frosch. Es besteht hierbei nur ein Unterschied: Beim Huhn liegen die Erythroblasten dicht gedrängt, in mehrfachen Reihen, der Gefässwand an. Beim Frosch bilden sie umgekehrt nicht einmal eine einfache fortlaufende Schicht, sondern sind unregelmässig längs der Gefässwand zerstreut. Bei der Eidechse ist — wie oben bemerkt — die Gefässwand mit einer einfachen, nur hier und da unterbrochenen Schicht von Erythroblasten besetzt.

Zweitens: aus ihrem besonderen morphologischen Verhalten den Leukocyten bezw. Leukoblasten gegenüber. Sie haben im Gegensatz zu diesen ein gleichmässig feingekörntes Protoplasma und einen runden, nucleolenlosen, kein Chromatinnetzwerk, sondern dichte gleichförmige Körnung zeigenden, Kern. Dass das Erythroblastengewebe in lebhafter Regeneration begriffen ist, ergiebt sich aus den zahlreichen, in ihm sich findenden, Mitosen. Nach dem Inneren der Gefässe zu liegen die mannigfachsten Uebergangsformen zu den fertigen rothen Blutkörperchen.

Die Regeneration der rothen Blutkörperchen beim Frosch.

Während bei dem Säugethier und Vogel schon im normalen Zustand beständig rothe Blutkörperchen zerfallen und neue gebildet werden, erfolgt bei dem Frosch nur einmal im Jahre eine Erneuerung des gesammten Blutes. Diese Bluterneuerung findet, wie MARQUIS und NEUMANN nachwiesen, im Frühling bezw. Frühsommer (je nach den Breitegraden) unmittelbar nach der Laichzeit statt. In dieser Zeit verwandelt sich das fetthaltige Knochenmark des Frosches in sogenanntes lymphoides Mark; gleichzeitig treten im Blut zahlreiche Blutbildungszellen auf. Letztere, die sogenannten Spindelzellen, sollen sich nach MARQUIS nur in dieser Periode im strömenden Blut finden. Dies ist aber nicht richtig. Wie NEUMANN nachwies, können Spindelzellen das ganze Jahr über im Blute nachgewiesen werden. Allerdings kommen sie nur ganz vereinzelt vor und sind leicht übersehbar. Sie sind nämlich ausserordentlich hinfällig. Um die Spindelzellen zur Ansicht zu bekommen, muss man das Blut unmittelbar nach der Entnahme eines kräftig hervorquellenden Tropfens (ohne Zusatz von Kochsalzlösung!) rasch untersuchen. Wird die Betrachtung des Präparates verzögert, so verlieren die Spindelzellen bald ihr normales Aussehen. Auf längere Zeit kann man die Spindelzellen conserviren, wenn man das Blut mit PACCINI'scher Flüssigkeit mischt. So gelang es mir, sehr schöne Präparate von Spindelzellen sowie von sämmtlichen Uebergangsformen zum fertigen rothen Blutkörperchen zu erhalten, indem ich in das Cavum des abgebundenen Herzens eines in Blutregeneration begriffenen Frosches einen Tropfen PACCINI'scher Flüssigkeit einbrachte und dann das Herz sammt Inhalt in Formol-Sublimat-Eisessig fixirte.

Wie oben bemerkt, kann man am normalen Thier, ohne experimentelle Eingriffe, die Regeneration des Blutes nur einmal im Jahre, im Mai oder Juni, beobachten. Durch Aderlass einen grösseren Blutverlust und dadurch gesteigerte Blutbildung hervorzurufen, gelingt nur schwer; denn selbst wenn man ein grosses Gefäss, z. B. eine Femoralis anschneidet, so fliessen doch nur wenige Tropfen Blut heraus und das Gefäss zieht sich bald wieder zusammen. Wir haben aber ein Mittel, die lebhafteste Blutneubildung anzuregen, indem wir die rothen Blutkörperchen durch ein Blutgift zerstören.

Um den Untergang sämmtlicher rother Blutkörperchen und daran anschliessende lebhafte Regeneration zu bewirken, ist die Dosis von $^3/_4$ bis 1 Milligramm Phenylhydrazin nothwendig. Es stellen sich dann die typischen, im I. Theil dieser Arbeit geschilderten Veränderungen an Kern und Protoplasma der rothen Blutkörperchen ein. Die veränderten Blutkörperchen verschwinden aus dem Blut. Dies geschieht aber lange nicht so rasch und vollständig wie bei dem Säugethier oder Vogel. Die Hauptmasse der rothen Blutkörperchen wird zwar in den

ersten 10 Tagen eliminirt, aber vereinzelte stark veränderte Formen finden sich noch nach 3—4 Wochen im Blute.

Wie die Degeneration, erfolgt auch die Regeneration der rothen Blutkörperchen sehr allmählich. Bei dem Frosch, wie bei dem Kaltblüter überhaupt, ist es nicht leicht, das Verschwinden der alten und das Auftreten von neuen Blutkörperchen zahlenmässig zu verfolgen. Es ist unmöglich, sich durch Wochen hindurch täglich einen, für die Blutkörperchenzählung ausreichenden, Blutstropfen zu verschaffen. Will man Kaltblüterblutkörperchen einwurfsfrei zählen, so entnimmt man das Blut am besten aus dem Herzen. Für öftere Zählungen der rothen Blutkörperchen eines Frosches kann man eventuell folgendes Verfahren benutzen: Man schnürt ein Vorderbein des Thieres derart ab, dass die Venen verschlossen werden, in den Arterien aber die Circulation erhalten bleibt; dadurch entsteht eine beträchtliche Blutstauung in Fuss und Zehen und man kann dann durch Anschneiden einen genügenden Blutstropfen erhalten. Bei den hochgradigen, nach Phenylhydrazin eintretenden Anämieen reicht aber auch dies Verfahren nicht aus. Ich habe mir in der Weise geholfen, dass ich die Frösche nach 1, 2 3 etc. Wochen tödtete und ihr Herzblut untersuchte.

3—4 Wochen nach Vergiftung mit 1 Milligramm Phenylhydrazin zeigt das Blut folgendes Verhalten: Der grösste Theil der veränderten rothen Blutkörperchen ist aus dem Blute verschwunden und nur noch ganz vereinzelte, hochgradig veränderte, Formen sind erhalten. Ausgebildete neue Erythrocyten sind noch wenig vorhanden. Den grössten Theil der zelligen Elemente des Blutes stellen Jugendformen der rothen Blutkörperchen mit keinem oder wenig Hämoglobin, sowie Leukocyten dar. Daher kommt es, dass das Blut kaum noch als Blut erscheint, sondern eine blassröthliche, milchig-trübe Flüssigkeit darstellt. Leukocyten sind in sehr grosser Menge vorhanden, im Verhältniss noch weit mehr als bei den Warmblütern im entsprechenden Regenerationsstadium. Man kann auf keine andere Weise ein ähnlich zahlreiches Auftreten von Leukocyten im Blut des Frosches bewirken. Ich habe daher diese Methode öfter benutzt, wenn ich mir eine grössere Menge, lebhafte amöboide Bewegungen vollführende, Leukocyten verschaffen wollte.

Die Jugendformen der Froschblutkörperchen bleiben lange als solche bestehen; ehe sie sich allmählich in fertige Erythrocyten umwandeln. Daher findet man sie in den ersten Wochen der Regenerationsperiode stark überwiegen, und kann sie genau studiren. — Die jüngsten, im Blute kreisenden, Formen stellen Spindelzellen dar. Die Spindelzellen wurden zuerst von Bizzozero beschrieben und für Analoga der Blutplättchen gehalten, die mit der Entstehung der rothen Blutkörperchen nichts zu thun hätten. Auch Hayem bringt sie mit den Blutplättchen in Verbindung, sieht aber in ihnen, — entsprechend seiner Anschauung von den Blutplättchen —, Blutkörperchenbilder oder Hämatoblasten.

Dass die Spindelzellen die Jugendformen der rothen Blutkörperchen seien, haben zuerst Marquis und Neumann ausgesprochen. Dass dem in der That so ist, geht aus unseren Blutpräparaten mit Evidenz hervor. Wir finden nämlich die Spindelzellen durch alle möglichen Uebergänge mit den fertigen rothen Blutkörperchen verbunden. Eine Anzahl solcher Formen zeigt Fig. 8 Taf. XV.

Die Spindelzellen stellen sehr schmale lange Spindeln dar, im Gegensatz zu den kurzen spindelförmigen Keimzellen des Vogelblutes. Ihre Dimensionen betragen:

24,25 : 5,50 — 26,40 : 6,05 — 30,25 : 6,60 — 29,70 : 6,05 — 29,60 : 5,80
27,50 : 8,25 — 29,15 : 9,35 — 26,40 : 6,05 — 28,60 : 6,60 — 27,50 : 6,05 μ.

Sie sind also z. Th. länger als die ausgewachsenen rothen Blutkörperchen. Der Kern nimmt, wie bei den Jugendformen aller Zellarten, einen relativ sehr grossen Theil der Zelle ein.

Das Protoplasma der Spindelzellen ist gleichmässig fein gekörnt und hämoglobinfrei. Der Kern ist langgestreckt, fast stäbchenförmig. Er zeigt eine dichte, gleichmässige Körnung, die einem engverschlungenen, dichten Maschenwerk von Chromatinbalken entspricht. — Bei manchen „Spindelzellen“ liegt der Kern nicht in der Mitte, sondern in der einen Hälfte der Zelle; diese Hälfte ist oval abgerundet, während die langgestreckte andere Hälfte spitz endet. Manchmal biegen sich beide Enden der Spindelzelle nach derselben Seite um; es entstehen dann concavconvexe, schiffchenähnliche, Figuren. — Die Spindelzellen beginnen sich in der Folge zu verdicken, gleichzeitig verkürzen sie sich etwas; die spitzen Enden stumpfen sich ab: es entstehen wetzstein- oder linsenähnliche Formen. Das Protoplasma der Blutzellen verliert nunmehr seine Körnung, es wird homogen; gleichzeitig beginnt es sich mit Hämoglobin zu imprägniren. Der Zellleib schwillt immer mehr; der Kern wird runder, bläschenförmig. Schliesslich färbt sich die Zelle immer stärker gelb; der Kern verliert wieder seine Bläschenform, wird längsoval und erscheint schliesslich homogen.

Die Neubildung der rothen Blutkörperchen des Frosches geht im Knochenmark vor sich. Dies ist durch Marquis und Neumann sicher festgestellt worden.

Das Knochenmark des Frosches ist für gewöhnlich gelb oder orangegelb; es besteht aus Fettmark, mit nur sehr spärlichen Erythroblasten wie Leukoblasten. In der Regenerationsperiode nach der Laichzeit verliert das Knochenmark das Fett, wird viscoid, und färbt sich dunkelroth. Auch in unseren Versuchen war das Fett aus dem Knochenmark geschwunden; die gelbe Färbung hatte einer rothen bezw. graurothen Platz gemacht; eine dunkelrothe Färbung kam wohl wegen der geringen Anzahl ausgebildeter rother Blutkörperchen nicht zu Stande.

Der mikroskopische Bau des Knochenmarks des Frosches ist folgender (Taf. XV Fig. 7a): Die Grundlage bildet gallertiges Bindegewebe mit verzweigten Bindegewebszellen mit schmalen Kernen. In dieses Bindegewebe sind zahlreiche Leukocyten eingelagert, und zwar sind dieselben häufig zu kleineren oder grösseren Gruppen vereinigt, die in der Nachbarschaft der Gefässe liegen. Das Knochenmark ist durchzogen von Gefässen mit dünner Wandung und typischen Endothelzellen. Diese Gefässe enthalten die Erythroblasten. NEUMANN konnte aus der, aus der Mitte des Femur austretenden Vene, durch Aufsaugen in einer, mit Fixirflüssigkeit gefüllten, Capillare zahlreiche Spindelzellen und Uebergangsformen auffangen.

Von einem eigentlichen Erythroblastengewebe kann man beim Frosch kaum noch sprechen. Bei dem Huhn sahen wir die erweiterten venösen Capillaren von einer mehrfachen Schicht Erythroblasten wie von einem Keimlager bedeckt. Bei der Eidechse fanden wir eine einzelne Schicht von Erythroblasten der Gefässwand anliegen, und auch diese nicht fortlaufend, sondern hier und da unterbrochen. Bei dem Frosch ist von einer regelmässigen Schicht Erythroblasten nicht die Rede. Auch bei dem Huhn und bei der Eidechse sind ja die Erythroblasten an ihrer Unterlage nicht wie an einer Basalmembran befestigt, sondern sitzen dem Endothel — jedenfalls beweglich — auf; bei dem Huhn werden sie nur durch ihre Masse in der Art eines Gewebes zusammengehalten. Bei dem Frosch kann man von einem Anhaften der Erythroblasten an der Gefässwand nicht sprechen; gleichwohl müssen dieselben zu den Knochenmarksgefässen eine innigere Beziehung haben als zu anderen Körpergefässen: denn wir finden sie gehäuft nur in den Gefässen des Knochenmarks, und hier hat auch hauptsächlich ihre Vermehrung — durch Theilung — statt.

Fig. 7b giebt ein mikroskopisches Bild von dem Knochenmark des Frosches, 28 Tage nach der Vergiftung mit Phenylhydrazin. Das Knochenmark wurde dem Femurkopfe entnommen, in Formol-Sublimat-Eisessig fixirt, und die Schnitte theils mit Hämalaun-Orange theils mit EHRLICH-HEIDENHAIN-BIONDI'schem Dreifarbengemisch gefärbt. Bei beiden Färbungen fallen, theils in, theils ausserhalb der Gefässe, intensiv gefärbte, weisse Blutkörperchen auf. Dieselben sind rund, haben einen hufeisenförmigen oder polymorphen Kern und grosse, glänzende Granula. Mit Orange färbt sich der Zellleib leuchtend roth, mit EHRLICH-HEIDENHAIN-BIONDI'schem Farbengemisch färben sich die Granula braun- bis schwarzviolett. Es sind mit gelöstem Blutfarbstoff imprägnirte, grobgranulirte, eosinophile, weisse Blutkörperchen (s. Theil II dieser Arbeit).

In den Gefässen begegnen wir vereinzelten neugebildeten, jungen rothen Blutkörperchen, sowie zahlreichen Bildungszellen. Wir sehen Spindelzellen, linsen-, schiffchenförmige, geschwänzte, racketförmige,

ovale etc. Zellformen, kurz alle möglichen Uebergangsformen zu den fertigen rothen Blutkörperchen. An den, mit Hämalaun-Orange gefärbten, Präparaten fällt die eigenthümliche Färbung des Kernes auf. Das Kerngerüst ist durch das Hämalaun blau gefärbt: das Hämatein hat ja bekanntlich die Eigenschaft, sich eng an die Kernfäden anzulegen, und sie scharf hervorzuheben. In den Maschen des Kerngerüsts, zwischen dem Blau der Kernfäden und Netzknoten, erscheint diffus orangerothe Farbe: es hat sich also die Interfilarsubstanz des Kernes mit dem sauren Farbstoff gefärbt. Der Zellleib der Spindelzellen hat sich dagegen, als hämoglobinfreies Protoplasma, blassblau tingirt. — Was hat nun diese eigenthümliche Doppelfärbung des Kerns zu bedeuten? Da Orange alle, mit Hämoglobin bezw. mit Hämoglobin-verwandten Farbstoffen imprägnirten Zellen lebhaft färbt, so könnte man schliessen: der Kern enthalte Hämoglobin. Man käme dann dahin, anzunehmen, dass zu einer Zeit, in der das Protoplasma der Erythroblasten noch durchaus kein Hämoglobin zeigt, der Kern bereits Hämoglobin oder Vorstufen desselben enthalte, mit anderen Worten: dass der Kern Hämoglobinbildner sei.

Eine ähnliche Ansicht hat auf Grund analoger Befunde („specifisch“ sich färbender Granula) Giglio-Tos ausgesprochen. — Unsere Befunde an den Säugethiererythroblasten haben uns aber gelehrt, Vorsicht in der Deutung gefärbter Präparate zu üben. Eine Entscheidung über etwaigen Hämoglobingehalt des Kerns können wir nur aus Betrachtungen frischer, ohne jeden Zusatz untersuchter, Präparate gewinnen. Ich untersuchte daher die Kerne der Spindelzellen des Frosches auf Gehalt an Blutfarbstoff. Das Resultat war durchaus negativ. Wir können also aus unseren Befunden nur schliessen, dass die Interfilarsubstanz des Spindelzellenkernes Affinität zu sauren Farbstoffen hat, — allerdings ein sehr eigenthümliches Verhalten, das keinem anderen Kern zukommt. Diese Eigenschaft giebt uns auch ein Mittel an die Hand, die Mutterzellen der Spindelzellen zu entdecken.

Marquis hatte gemeint: die Spindelzellen gingen aus den Endothelzellen der Knochenmarksgefässe hervor. Zu dieser Ansicht war er durch die — allerdings sehr oberflächliche — Aehnlichkeit dieser beiden Zellformen gelangt. Wie Neumann schon erkannte, ist die Ansicht Marquis' nicht richtig: Endothelzellen und Spindelzellen zeigen wesentliche Unterschiede; vor Allem zeigen die ersteren in der Regenerationsperiode keine Wucherungserscheinungen. Neumann meint schliesslich, dass die Spindelzellen wahrscheinlich aus kleinen, leicht verklebenden, Lymphocyten mit schmalem Protoplasmasaum und relativ grossem Kern, hervorgingen. — Dies ist in der That richtig; und zwar dient als Kriterium das gleiche tinctorielle Verhalten gegenüber der Hämalaun-Orange-Färbung wie bei den Spindelzellen. Während alle Leukocytenkerne sich rein blau färben, zeigen gewisse runde Zellen mit schmalem, sich blassblau fär-

bendem, Protoplasma und rundem, unzertheiltem Kern, an letzterem die oben geschilderte eigenthümliche Doppelfärbung. Diese Rundzellen und die Spindelzellen gehören offenbar zusammen; die ersteren sind die Mutterzellen der letzteren. Dies wird auch dadurch erwiesen, dass an den Rundzellen sich zahlreiche Mitosen finden. Fig. 7b Taf. XV giebt möglichst getreu ein Knochenmarkgefäss mit den verschiedenen Erythroblastenformen wieder.

Die Regeneration der rothen Blutkörperchen beim Karpfen.

Die Fische verhalten sich bezüglich des zeitlichen Verlaufes der Blutdegeneration und Regeneration wie die Amphibien und Reptilien. Die Regenerationszeit erstreckt sich über viele Wochen. 3—4 Wochen nach Vergiftung mit Phenylhydrazin oder Hydroxylamin (Dosis ca. 1—2 Milligramm Phenylhydrazin für einen mittelgrossen jungen Karpfen) zeigt sich das Thier äusserst anämisch; die Kiemen sind blassrosa, die Organe blutleer. Das Herz ist mit einer milchig-röthlichen Flüssigkeit gefüllt. Dieselbe enthält einzelne hochgradig veränderte alte und ebenfalls nur vereinzelte neugebildete Erythrocyten; ferner sehr viel weisse Blutkörperchen; schliesslich zahlreiche Jugendformen von rothen Blutkörperchen in allen Stadien von der embryonalen zur ausgebildeten Blutzelle.

Die Jugendformen der rothen Blutkörperchen zeigen sehr variable Gestalt. Es ist nicht ganz leicht, die jüngsten Formen von den weissen Blutkörperchen zu sondern. Die ersteren haben nämlich nicht immer, wie bei Frosch und Eidechse, die charakteristische spindelförmige Gestalt; sondern es finden sich ovale und selbst kreisrunde Jugendformen. Immerhin gelingt es bei einiger Uebung auch hier, zwischen Leukocyten bezw. Leukoblasten und Erythroblasten zu sondern.

Die Erythroblasten haben ein gleichmässig feingekörntes Protoplasma mit rundem oder ovalem Kern, welcher keine Netzstructur, sondern eine gleichmässig dichte Körnung, auch keine Nucleolen, aufweist. Die Erythroblasten zeigen keine amöboide Bewegung; sie sind sehr hinfällig und leicht veränderlich.

Die Leukocyten dagegen besitzen meist mehr oder minder stark lichtbrechende, feinere oder gröbere, in Haufen angeordnete Granula; ferner zeigt der Kern ein deutliches Chromatingerüst, und unterscheidet sich auch durch seine sehr variable Gestalt von den Erythroblasten. Schliesslich zeigen die Leukocyten lebhafte amöboide Bewegungen.

Neben den jüngsten, runden und ovalen, Formen (Taf. XV Fig. 10) finden sich auch zahlreiche Spindelzellen sowie alle Uebergänge zum erwachsenen rothen Blutkörperchen: es bestehen also hier dieselben

Verhältnisse wie bei allen Wirbelthieren mit kernhaltigen rothen Blutkörperchen; insbesondere besteht Aehnlichkeit mit den übrigen Kaltblütern, mit Reptilien und Amphibien.

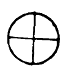
Die Grössenverhältnisse einer Anzahl Spindelzellen sind folgende: 13,75 : 4,40 — 13,20 : 7,70 — 12,65 : 6,60 — 12,90 : 5,50 — 13,20 : 6,05 12,10 : 5,50 — 12,05 : 7,70 — 13,20 : 8,25 — 8,80 : 8,80 — 12,05 : 8,25 μ.

Die Spindelzellen sind stets hämoglobinfrei. Mit der Umwandlung der Spindelzellen in ovale bezw. geschwänzte Formen (s. beim Frosch) beginnt das Protoplasma sich mit Hämoglobin zu imprägniren. Die Entwicklung zum fertigen rothen Blutkörperchen ist ganz dieselbe wie bei Frosch und Eidechse, und sei deshalb auf die dort gegebene Beschreibung verwiesen.

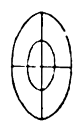
Wo findet nun die Neubildung der rothen Blutkörperchen statt? — Der Fisch besitzt kein Knochenmark. Die Blutbildungsstätte ist bei ihm vielmehr ein besonderer lymphoider Apparat, der mit der Niere in Verbindung steht: die sogenannte Kopfniere. Dieselbe besteht im Wesentlichen aus lymphoidem Gewebe: in ein feines Netzwerk sind massenhaft kleine, einkernige, Lymphocyten eingelagert. In dieses lymphoide Gewebe sind zahlreiche, zu grossen ovalen Räumen umgestaltete, Gefässe eingebettet. Dieselben stellen erweiterte Venen dar, in die, ebenfalls beträchtlich erweiterte, Capillaren einmünden (Taf. XV Fig. 9 a). Die venösen Räume wie die Capillaren besitzen eine sehr eigenthümlich gestaltete Wand. Man sieht nämlich die Gefässlumina von grossen epithelartigen Zellen umgeben, die sich schon bei schwacher Vergrösserung deutlich abheben. Sie sind in regelmässiger einfacher Reihe um die Gefässräume bezw. die Capillaren aufgereiht. Ihre Dimensionen sind, wie bemerkt, sehr beträchtlich. Fig. 9 b giebt sie in 250 facher Vergrösserung wieder. Die Epithelreihen verschiedener Gefässräume haben keinen gegenseitigen Zusammenhang; sie gehen unmittelbar in das Lymphgewebe über. Ueber die Herkunft und Bedeutung dieser eigenthümlichen, vielleicht von Drüsenzellen abstammenden, Gebilde vermag ich eine Vermuthung nicht auszusprechen; ich suche sie möglichst getreu zeichnerisch wiederzugeben. — Die Epithelzellen begrenzen nun nicht etwa direct die Gefässräume, und sind nicht — wie man vielleicht vermuthen könnte — Mutterzellen von Blutzellen oder etwa umgewandelte Endothelzellen — sondern sie sind vom Gefässlumen durch eine fortlaufende Schicht typischer, flacher, Endothelzellen abgetrennt. Innerhalb dieser Gefässräume liegen die verschiedenen, oben geschilderten Formen von rothen und weissen Blutkörperchen, von Erythroblasten und Leukoblasten. — Von einer engeren Vereinigung der Erythroblasten nach Art eines Keimgewebes, oder von einem Anhaften an die Gefässwand ist nicht die Rede. Dass gleichwohl diese Räume als

Mutterräume der rothen Blutkörperchen zu betrachten sind, ergiebt sich daraus, dass sich in ihnen besonders zahlreiche Jugendformen von rothen Blutkörperchen, sowie auch Mitosen der ersteren finden.

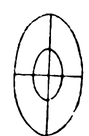
Modelle der rothen Blutkörperchen bei 1000 facher Vergrösserung.



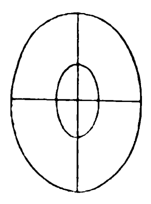
Kaninchen.
Durchmesser 6,85 μ.



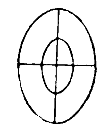
Huhn.
14,30 : 7,95 μ,
Kern 6,6 : 3,9.



Eidechse.
16,75 : 9,25 μ,
Kern 6,8 : 3,4.



Frosch.
23,32 : 17,32 μ,
Kern 9,5 : 5,4.



Karpfen.
14,85 : 10,45 μ,
Kern 7,3 : 3,9.

Die Zahlen stellen die Mittelwerthe aus einer grossen Anzahl Messungen dar. Die Messung erfolgte mit SEIBERT, Objectiv VII (Wasserimmersion) und Ocular III, mittelst Ocularmikrometers; ein Theilstrich desselben zeigt 0,55 μ an.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel XIII.

Die Figuren zeigen sämmtlich 500 fache Vergrösserung.

Fig. 1 a. Normale Kaninchenblutkörperchen. Dimensionen:
6,32; 6,32; 6,87; 7,15; 6,32;
6,87; 6,60; 7,15; 6,87; 6,87 μ.

Fig. 1 b. Kaninchenblutkörperchen nach Vergiftung mit p-Amidobenzoesäureäthyläther, ohne Zusatz, und nach Zusatz von Methylviolett-Kochsalz-Lösung.

Fig. 1 c. Kaninchenblutkörperchen nach Vergiftung mit Phenylhydrazin. Dimensionen:
5,50; 5,75; 3,85; 5,50; 5,20;
3,85; 4,90; 4,90; 3,85; 4,30 μ.

Fig. 1 d. Kaninchenblutkörperchen nach Vergiftung mit Hydroxylamin.

Fig. 1 e. Katzenblutkörperchen nach Vergiftung mit Acetylphenylhydrazin. Dimensionen der normalen Katzenblutkörperchen:
6,60: 6,87; 5,77; 6,32; 6,05;
5,77; 6,60; 6,05; 5,77; 5,50 μ.

Dimensionen der Mikrocyten ähnlichen Protoplasma-Ausscheidungen:
2,47; 2,75; 3,02: 2,75; 2,20;
2,20; 2,47; 2,47; 2,47; 2,75 μ.

Fig. 2 a. Normale Butkörperchen vom Huhn. Dimensionen:
14,30:8,97; 14,85:8,52; 13,75:7,40; 14,85:8,25; 14,30:8,25;
15,40:8,25; 13,75:7,70; 14,30:7,97; 14,85:8,25; 14,30:7,70 μ.
Kern 6,60:3,85; 6,32:3,57; 6,60:3,85; 6,87:4,02; 6,60:3,85 μ.

Fig. 2 b. Blutkörperchen vom Huhn nach Vergiftung mit Phenylhydrazin.

Fig. 2 c. Blutkörperchen vom Huhn nach Vergiftung mit Hydroxylamin. Dimensionen:
13,20:6,60; 10,45:5,77; 12,10:6,60; 12,65:6,87; 11,00:6,60 μ.

Fig. 3 a. Normale Blutkörperchen der grünen Eidechse. Dimensionen:
16,50:8,80; 17,05:9,62; 15,95:8,80; 17,05:9,35; 15,95:8,80;
16,50:8,80; 17,05:9,35; 15,95:8,80; 17,05:9,62; 16,30:9,35 μ.
Kern: 6,87:3,57; 7,15:3,85; 6,32:3,02; 6,87:3,57; 6,60:3,30 μ.

Fig. 3 b. Eidechsenblutkörperchen am 2. Tage von Phenylhydrazinvergiftung.

Fig. 3 c. Eidechsenblutkörperchen am 10. Tage von Hydroxylaminvergiftung.

Fig. 4a. Normale Blutkörperchen von Rana esculenta. Dimensionen: 24,20:17,05; 24,20:17,60; 25,85:19,25; 20,35:15,40; 23,65:17,60; 23,65:17,05; 24,20:17,60; 23,63:17,05; 24,47:17,87; 23,92:17,32 μ.
Kern: 9,35:5,22; 9,90:5,50; 10,17:5,77; 8,80:4,95; 9,35:5,50 μ.

Fig. 4b. Froschblutkörperchen nach Trimethylaminvergiftung.

Fig. 4c. Froschblutkörperchen nach Hydroxylaminvergiftung.

Fig. 4d. Froschblutkörperchen am 2. Tage nach Phenylhydrazinvergiftung. Dimensionen:
20,35:12,10; 17,60:9,35; 18,20:10,90; 19,80:11,00; 19,25:10,35 μ.

Fig. 4e. Froschblutkörperchen am 14. Tage nach Phenylhydrazinvergiftung. Dimensionen:
18,20:10,35; 17,60:14,85; 18,25:12,65; 15,40:9,35; 17,05:10,90 μ.

Fig. 5a. Normale Blutkörperchen vom Karpfen. Dimensionen: 14,85:10,45; 14,30:10,45; 14,85:10,45; 13,75: 8,25; 14,85:10,45; 14,30: 9,90; 15,40:10,45; 14,85: 9,90; 15,02:10,72; 14,85:10,45 μ.
Kern: 7,15:3,85; 7,70:4,02; 7,42:3,85; 7,70:4,02; 7,15:3,85 μ.

Fig. 5b. Karpfenblutkörperchen am 2. Tage nach Phenylhydrazinvergiftung.

Fig. 5c. Karpfenblutkörperchen am 14. Tage nach Hydroxylaminvergiftung. Dimensionen:
11,12:6,95; 13,90:8,34; 12,51:8,34; 9,73:6,95; 13,90:8,35 μ.

Tafel XIV.

Fig. 1. Blutkörperchentrümmer vom Kaninchen. Vergr. 500fach.

Fig. 2. Lymphdrüsenzellen vom Kaninchen mit Blutpigment angefüllt; Färbung mit Hämalaun und Orange. Vergr. 500fach.

Fig. 3. Gefrierschnitt durch Kaninchenleber; Phenylhydrazinvergiftung; in den Leberzellen körniges Blutpigment; in den Endothelzellen der Capillaren Blutkörperchentrümmer. Vergr. 500fach.

Fig. 4a. Gefrierschnitt durch Kaninchenknochenmark; Phenylhydrazinvergiftung; Ablagerung von Blutpigment. Vergr. 500fach.

Fig. 4b. Riesenzelle aus Kaninchenknochenmark, die drei, mit Blutpigment beladene Leukocyten aufgenommen hat; Phenylhydrazinvergiftung; Färbung mit Hämalaun und Orange. Vergr. 500fach.

Fig. 5. Milzzellen der Katze, mit Blutkörperchentrümmern beladen: Vergiftung mit Acetylphenylhydrazin; Färbung mit Hämalaun und Orange. Vergr. 500fach.

Fig. 6. Schnitt durch Kaninchenmilz; „Körnchen ablegende“ rothe Blutkörperchen in einer kleinen Milzvene; 8. Tag der Vergiftung mit p-Amido-

benzoesäureäthylester; Färbung mit EHRLICH-HEIDENHAIN-BIONDI'schem Farbengemisch. Vergr. 500 fach.

Fig. 7. Schnitt durch Hühnerleber; Blutkörperchentrümmer in Endothelzellen; 2. Tag der Vergiftung mit Phenylhydrazin; Färbung mit Hämalaun und Orange. Vergr. 500 fach.

Fig. 8. Schnitt durch Hühnermilz; 2. Tag der Vergiftung mit Phenylhydrazin; Färbung mit Hämalaun und Orange. Vergr. 500 fach.

Fig. 9. Schnitt durch Karpfenleber; Vergiftung mit Phenylhydrazin; Färbung mit Hämalaun und Orange. Vergr. 250 fach.

Tafel XV.

Fig. 1. Regenerationsformen der rothen Blutkörperchen bei dem Kaninchen; 6 Tage nach Phenylhydrazinvergiftung. Vergr. 500 fach.

1 a. Neugebildete rothe Blutkörperchen.

1 b. Kernhaltige rothe Blutkörperchen vom Kaninchenembryo.

1 c. Kernhaltige rothe Blutkörperchen vom erwachsenen Kaninchen.

1 d. Dieselben, H.O-Färbung.

1 e. Erythroblasten aus dem Knochenmark vom Kaninchen.

Fig. 2. Knochenmark vom Kaninchen in Regeneration; 6 Tage nach Phenylhydrazinvergiftung.

2 a. Uebersichtsbild.

2 b. Fixirung in Formol-Sublimat-Eisessig; Färbung mit E.-B.-H. 500 fache Vergr.

Fig. 3. Knochenmark vom Huhn in Regeneration; 4 Tage nach Vergiftung mit Hydroxylamin.

3 a. Uebersichtsbild.

3 b. Fixirung in Formol — Färbung mit H.O. 500 fache Vergr.

Fig. 4. Regenerationsformen der rothen Blutkörperchen bei dem Huhn; 4 Tage nach der Vergiftung mit Hydroxylamin. 500 fache Vergr.

Fig. 5. Knochenmark von der Eidechse in Regeneration; 3 Wochen nach Phenylhydrazinvergiftung. 500 fache Vergr.

5 a. Uebersichtsbild.

5 b. Fixirung in Formol — Färbung mit H.O. 500 fache Vergr.

Fig. 6. Regenerationsformen der rothen Blutkörperchen bei der Eidechse; 3 Wochen nach Phenylhydrazinvergiftung. 500 fache Vergr.

Fig. 7. Knochenmark vom Frosch in Regeneration; 4 Wochen nach Phenylhydrazinvergiftung.

7 a. Uebersichtsbild.

7 b. Fixirung in Formol-Sublimat-Eisessig; Färbung mit H.O. 500 fache Vergr.

Fig. 8. Regenerationsformen der rothen Blutkörperchen bei dem Frosch; 4 Wochen nach Phenylhydrazinvergiftung. 500fache Vergr.

Fig. 9. Kopfniere vom Karpfen; 4 Wochen nach Phenylhydrazinvergiftung.

9a. Uebersichtsbild.

9b. Fixirung in Formol-Sublimat-Eisessig; Färbung mit H.O. 250fache Vergr.

Fig. 10. Regenerationsformen der rothen Blutkörperchen bei dem Karpfen; 4 Wochen nach Phenylhydrazinvergiftung. 500fache Vergr.

XIII.

Die Zellen des Bindegewebes.

Von

Dr. R. A. Reddingius,

o. Professor der pathologischen Anatomie und allgemeinen Pathologie in Groningen.

Hierzu Tafel XVI.

Die Cellularbiologie hat so kräftige Wurzeln getrieben, dass man ihr eine fortwährende Entwicklung verbürgen kann: sie steht ausser dem Cirkel der wandelbaren wissenschaftlichen Lehren. Alle Fragen laufen zuletzt in die Zelle zusammen; die Kenntniss ihrer progressiven und regressiven Veränderungen zu vervollkommnen, ist der gemeinsame Zweck aller Bestrebungen.

Die histologische Technik hat in den letzten Jahren einen ungekannten Flug genommen, leider aber verdankt sie ihre Entwicklung nur theilweise der zielbewussten Ueberlegung: der Zufall spielt immer eine Rolle mit.

Die Technik mit ihren unwillkürlichen Lücken hat ganz bestimmt Einfluss auf den Gang der Untersuchung und die zu erhaltenden Resultate. Es macht z. B. einen grossen Unterschied für die Auffassung, welche man von der Nephritis bekommen wird, ob man die kranken Nieren regelmässig am frischen Material, oder nur an gehärteten, in Celloïdin oder Paraffin eingebetteten Objecten untersucht hat.

Obgleich das Färben der Präparate ausgezeichnete Dienste geleistet hat, und in der Zukunft leisten wird, darf man sich nicht verhehlen, dass die Färbung immer die Gefahr der Einseitigkeit bei der Wahrnehmung und der Deutung der Merkmale eines Gewebes mit sich bringt. Die in der täglichen (pathologischen) histologischen Praxis geübten Methoden sind in dieser Hinsicht nicht ohne Bedenken.

Kernfärbung steht stets voran, die Achse der Zellenlehre ist in die Kerne verlegt.

Die anderen Zellbestandtheile bleiben zwar nicht unbeachtet; es werden fort und fort Methoden ersonnen, welche unsere Einsicht in die Protoplasmastructur fördern sollen; aber man kann nicht sagen, dass sie zum Gemeingut der Pathologen geworden sind.

Eosin, van Gieson's Mischung werden vielfach angewandt; zwar können werthvolle Differenzirungen mit diesen Farbstoffen erreicht werden; aber Hauptzweck bleibt doch immer die Darstellung einer Contrastfarbe, welche die Kerne nur immer besser hervortreten lässt.

Aehnliches kann z. B. von den Kernkörperchen gesagt werden. Die Cytologen widmen diesen constant vorkommenden Elementen gelegentlich ihr Interesse, aber man betrachtet sie doch als nebensächliche Dinge. Der Pathologe kümmert sich um sie nur wenig, eben weil sie keinen Anhaltspunkt bieten.

Oft habe ich, wenn die Kerne immer wieder dasselbe sagten, und keine Entscheidung brachten, das Bedürfniss gefühlt, den Gesichtskreis zu erweitern, und so kam ich dazu, zu versuchen, ob nicht Methoden zu finden wären, welche das Protoplasma und die Kernkörperchen mehr in den Arbeits- und dadurch auch in den Gedankenkreis hereinziehen würden.

Nach vielem, bisweilen verzweifeltem Herumprobiren, bin ich endlich soweit gekommen, dass über die Resultate berichtet werden kann.

Die Protoplasmafärbung hat mir tiefere Einsicht in die Structur und die Umwandlungen des Bindegewebes gegeben; indem die elective Färbung der Kernkörperchen, über welche an anderem Ort berichtet werden wird, dem Studium der Zellvermehrung vielleicht zu Gute kommen mag.

Für den Pathologen hat eingehende Kenntniss der Umwandlungen, deren das Bindegewebe fähig ist, die höchste Bedeutung; ja, es liegt darin keine Uebertreibung, wenn man behauptet, dass die Entzündungslehre fast ganz aus dem Abschnitt der normalen und pathologischen Histologie des Bindegewebes erläutert werden muss.

In der Färbung der Protoplasmazellen offenbart sich eine Affinität des Protoplasmas für Methylenblau; die Frage war nun, diese Fingerzeige auszunützen. Mit alkalischem Methylenblau und im Besonderen mit polychromem Methylenblau wurden allerlei Versuche (Varianten der Färbung und Entfärbung) angestellt, bis ich zuletzt auf den Gedanken kam, die Nissl'sche Methode der Ganglienzellenfärbung zu versuchen.

Es war nicht vergebens, nachdem ich seinen Vorschriften der Härtung, Färbung und weiteren Manipulationen genau folgte, war ich zufriedener als mit den eigenen Combinationen.

Von verschiedenen Versuchsobjecten, an welchen ich die Methode erprobt habe, werde ich einige Präparate, die dem Sehnengewebe und

dem Omentum majus des Kaninchens entstammen, beschreiben und mit Abbildungen erläutern.

Wenn man eine normale Sehne in Alkohol 96 % härtet, in Celloidin einbettet, schneidet und nachher nisselt[1]), sieht man nur wenige Structurbesonderheiten. Die welligen Bindegewebsfibrillen sind ungefärbt, an den Grenzen der Bündel sieht man hier und da einen schmalen, schlanken, kürzeren oder längeren, aber immer unansehnlichen blau gefärbten Körper, in welchem kaum Kernstructur erkannt werden kann. Von Zellen sieht man nur einige wenige Exemplare; nur die Gefässe sind es, welche sich durch die etwas blau tingirten Kerne der Endothelzellen markiren. Sie sind aber nicht zahlreich vertreten.

In diesem Bilde kann leicht Veränderung zu Wege gebracht werden. Durch meinen Untersuchungsplan kam ich zu einer etwas umständlichen und für einen, der ihre Geschichte nicht kennt, etwas abenteuerlichen Methode, die sich indessenen empfehlen lässt.

Aus Hollundermark wird ein Cylinder ausgeschnitten von circa 15 mm Länge und einem Radius von circa 7 mm. Mit einem Korkbohrer (3,5 mm Radius) wurde ein Loch eingebohrt, und dann, der Achse parallel, die Wand an einer Stelle ganz bis in die Oeffnung getrennt. Diesen Schlitz kann man, wo nöthig, aufsperren, die Höhle ist dann von der Seite her zugänglich. Die Cylinder werden vor dem Gebrauch für eine halbe Stunde in 0,75 % NaCl-Lösung ausgekocht. Nun wird eine Sehne am Unterschenkel oder neben der Wirbelsäule des Kaninchens frei präparirt; durch die seitliche aufgesperrte Oeffnung schlüpft sie dann leicht in die Höhle, der Schlitz schliesst sich nachher. Die Sehne, welche in natürlicher Verbindung geblieben, füllt, event. mit einem Stück Muskelbauch, die Höhle aus.

Das Gewebe wird in seiner neuen Umgebung gereizt; was sich aus dem Gewebe heraus entwickelt, wird in den Maschen des Hollundermarkes aufgefangen.

Die Haut wird etwas gedehnt und die Wunde über dem Fremdkörper zugenäht.

Nach verschieden langen Perioden, 1, 2 u. s. w. bis 8—14 Tagen, wird das Object herausgenommen: die Sehne wird an beiden Enden abgetrennt und das Object mit scharfem Instrument auspräparirt (nicht etwa stumpf herausgeschält). Dieses wird nun, durch wagerecht auf die Achse angelegte Schnitte, in drei bis vier Stücke zertheilt, welche alle in Alkohol 96 %, oder, wenn man Vergleichsobjecte braucht, in verschiedene Flüssigkeiten eingelegt werden können.

Um nicht umständlich zu werden, und um Wiederholungen zu ver-

---

[1]) Das Zeitwort ist in meinem Laboratorium in Gebrauch gekommen. Die Methode kann als bekannt vorausgesetzt werden.

meiden, wird nicht jeder Versuch für sich beschrieben werden, eine übersichtliche Darstellung der mikroskopischen Bilder (Immersion Zeiss $^1/_{12}$, Ocul. II—IV) wird genügen.

Sehr bald, innerhalb 48 Stunden, ist schon Veränderung an den kernähnlichen, gefärbten Strichen (s. oben) bemerkbar.

Diese werden grösser, von einer mehr körnigen Structur; die Zunahme hat bald mehr in allen Richtungen, bald mehr nach dem Längsdurchmesser statt, sodass lange blaue Bänder entstehen, welche die Bündel von fibrillärer Substanz begrenzen. Die Länge kann sehr beträchtlich werden, indem zwei solche, von verschiedener Stelle aus entwickelte Bänder sich berühren können.

Inzwischen haben sich in der körnigen, protoplasmatischen Substanz sehr dunkel gefärbte Körperchen differenzirt, bisweilen in grosser Zahl. Sie haben eckige Formen und sehen den Körperchen ähnlich, welche sich in den Kernen, bisweilen in grosser Zahl und von beträchtlicher Grösse, vorfinden. Die Kerne unterscheiden sich übrigens vom Protoplasma durch eine weniger gesättigte Farbe und die Gleichmässigkeit der Substanz. Die Kerne liegen central oder excentrisch, bisweilen an den Enden der zu beschreibenden Zellen. Die Zellen werden immer grösser und fesseln das Auge durch ihre unregelmässigen Formen (Taf. XVI Fig. 2). Sie sind zu weit verästelten Gebilden geworden, welche der Beschreibung trotzen. Man sieht die elegantesten Formen durcheinander und bekommt den Eindruck, als hätte man eine Gruppe von Ganglienzellen mit den schönsten Ausläufern vor sich. Die Ausläufer strecken sich in alle Richtungen aus, verbinden sich untereinander, oder verdünnen sich, immer blasser tingirt, in die Intercellularsubstanz.

Während die Zellen zuerst die Spalte begrenzen und die Gestalt der flügelförmigen Sehnenzellen zeigen, wird die Anordnung später unregelmässig. Es mengen sich runde oder anders geformte Zellen von allerlei Grösse den verästelten Zellen bei.

Mit dem Wachsthum der Zellen schwindet die collagene Substanz, welche später nur stellenweise noch in schmalen unterbrochenen, gleichsam angefressenen Bändern übrig geblieben ist.

Die Gefässwände nehmen an der Umgestaltung des Gewebes theil. Die Endothelzellen zeigen nicht nur Kernfärbung: der ganze Zellkörper ist dunkelblau. Zuerst sind sie spindelförmig und noch in Reihen gestellt, später aber treten sie aus der Reihe, sie verästeln sich ebenfalls, stehen mit benachbarten, zwischen den Gefässen gelegenen Zellen in Verbindung und sind von den Zellen von anderer Herkunft nicht mehr zu unterscheiden. Die Wände kleiner Venen gehen dieselbe Metamorphose ein, die Zellen lösen sich voneinander, verlieren sich unter die anderen. Auffällig sind die vielen und oft sehr grossen Kernkörperchen in den geschilderten Zellen.

Kernfärbung mit Contrastfärbung, wie sie gewöhnlich geübt wird,

gestattet auch, wie Vergleichspräparate lehren, die Evolution der Sehnenzellen und ihrer Abkömmlinge zu sehen; durch die Möglichkeit aber, die ganzen Zellen zu betrachten, kommt man erst zur richtigen Würdigung der formativen Erscheinungen, welche sich abspielen.

Am Omentum bekommt man ähnliche Bilder, welche man darstellen kann durch die folgende Einrichtung des Experiments.

Das Omentum wird an einem Zipfel mit einem Seidenfaden umschnürt, der Faden durch die Bohröffnung durchgesteckt und das Omentum, soweit es ohne Gewalt gelingt, durch den Cylinder nachgezogen.

Der Zipfel wird ausserhalb, in der Richtung der proximalen Oeffnung, umgelegt und in der Nähe dieser Oeffnung festgebunden. Dann wird der mit Netzgewebe ausgefüllte Cylinder in die Bauchhöhle versenkt, und der Bauch zugenäht.

Es zeigt sich, dass den Netzzellen dasselbe Vermögen zukommt wie den Sehnenzellen; im Allgemeinen passt die obige Beschreibung auch für dieses Material. Interessant ist die Veränderung an den Fettzellen. Diese werden zu grossen platten Gebilden, aus körnigem Protoplasma bestehend, welche die leeren Fetträume umschliessen und sich zwischen diese erstrecken. Oft sieht man wahre Syncytien mit zahlreichen zerstreuten Kernen.

In den Maschen des Hollundermarkes ist der Inhalt verschieden, je nach der Zeit, welche der Versuch gedauert hat.

Die rothen Blutkörperchen sieht man in verschiedenen Stadien der degenerativen Veränderung; man sieht gröbere oder feinere Fibrinnetze mit eingeschlossenen Zellen; manche Räume enthalten Detritus von allerlei Art.

In den Objecten, welche z. B. nur 2×24 Stunden in der Bauchhöhle verblieben, sieht man sowohl in den Räumen des Hollundermarks als im Gewebe selbst, sehr zahlreiche polynucleäre Leukocyten. Später, nach einer Woche oder nach längerer Zeit, kommen zwar noch polynucleäre Leukocyten vor, sie sind aber in der Minderheit gegen die mononucleären.

Wenn von polynucleären und mononucleären Leukocyten gesprochen wird, so geschieht das, um jetzt, wo hauptsächlich nur die Bekanntmachung der Methode bezweckt wird, der Frage zu entgehen, ob solche Zellen immer aus dem Blute herkünftige Wanderzellen sein müssen.

Das meiste Interesse bieten die mononucleären Leukocyten ähnlichen Zellen, welche im Netzgewebe in abgeschlossenen Räumen (welche nicht immer als Blutgefässe zu erkennen sind), in Spalten, in den Maschen der aus collagener Substanz oder Fibrin bestehenden Netze oder auch frei zwischen den anderen Gewebszellen aufgefunden werden.

Diese Rundzellen, welche also ein kleinzelliges Infiltrat bilden,

zeigen in den genisselten Präparaten einen sehr schmalen aber sehr intensiv gefärbten Protoplasmasaum. Es besteht nun kein bestimmter Unterschied zwischen diesen „Rundzellen" und grösseren und grössten Zellen mit verhältnissmässig kleinen Kernen und sehr dunkel gefärbtem Protoplasmasaum, welcher an der Peripherie der Zelle am intensivsten tingirt ist.

Die Kerne sind blass, enthalten zahlreiche Kernkörper. Diese Zellen sind sogenannte Plasmazellen. An diesen Plasmazellen sind nun weitere Veränderungen unverkennbar. Der dunkele Zellensaum wird unregelmässig zackig, die Zacken werden grösser, wachsen zu Ausläufern an. Diese letzten können sich stellenweise zu Zellkörper verdicken, welche Kerne enthalten.

In der Weise entstehen in den Maschen des Hollundermarks die schönsten Zellen (Taf. XVI Fig. 1), deren grobkörniges Protoplasma sich in wabiger Structur ausbreitet. Sie liefern reichhaltige fesselnde Bilder, welche für sich schon die Mühe des Versuches lohnen.

Die Zellen zeigen grosse Neigung zu Gefässbildung. Es kommt vor, dass die Zellen sich gegenseitig richten und ein Lumen frei lassen, welches von Kernen in alternirender Reihe begrenzt wird. Sehr deutlich sieht man bisweilen, dass der Zellkörper sich spaltet, das Gefäss also intracellular entsteht.

Die Transformation in ruhendes Bindegewebe lässt sich an 8—14-tägigen Objecten schön nachweisen. Das Protoplasma der jetzt mehr in regelmässigen Reihen gestellten Zellen bekommt ein dichteres Gefüge, es schrumpft gleichsam ein. Die Färbung wird immer blasser und eine streifige Structur kommt an's Licht.

Die Kerne werden schlank, dünn, sind zuletzt nicht mehr deutlich sichtbar, und wenn man ihre Anzahl beachtet, muss man schliessen, dass viele spurlos geschwunden sind.

Es kommen in den Präparaten Riesenzellen vor. Es sind sehr dunkel gefärbte Protoplasmakörper mit einer Unmenge haufenweise liegender kleiner Kerne, welche je ein Kernkörperchen einschliessen.

Die Erscheinungen der Proliferation fehlen also an diesen Zellen nicht; es scheint als ob sie durch eine Hemmung der Plasmabildung in ihrem Wachsthum gehindert wären.

A priori kann man sagen, dass die Methode den nicht zu unterschätzenden Vortheil bietet, dass man ganze Zellen sieht und nicht nur Kerne. In gewöhnlichen Präparaten der beschriebenen Objecte bekommt man zwar eine Ahnung von den Zellformen, im Besonderen, wenn man die nach Nissl behandelten einmal gesehen hat, aber so klar bekommt man sie doch nicht zu Gesicht.

Meines Erachtens ist es ein praktischer Vortheil der Methode, dass

sie eine leichtere und zuverlässlichere Einsicht gewährt in der Frage der autochthonen Zellbildung bei der Entzündung.

Ein dankbares Object bieten die Deckzellen des Peritoneums.

Das Omentum des Kaninchens wird wieder benutzt, aber jetzt in ausgespanntem Zustand. Der Bauch wird geöffnet, das Netz mit Pincetten angefasst und ein Uhrglas untergeschoben. Das am Rande des Uhrglases klebende Netz wird ringsum abgeschnitten. Je nachdem man Glück hat, kann dasselbe noch einmal wiederholt werden. Die Gläser werden nun, mit dem Object nach unten in Alkohol 96 % eingelegt. Nach 1 Stunde ist die Fixirung geschehen, und man kann, nachdem die Blätter des Netzes voneinander getrennt sind, Stücke mit nicht allzu dicken Gefässen ausschneiden, welche nach Nissl gefärbt werden.

An solchen Objecten sind die mosaikartigen Zellplatten nicht sichtbar. Die oberflächlich gelegenen Zellen haben netzförmige Structur (Taf. XIV Fig. 3). Durch den eigentlichen Zellenleib verlaufen, ihren Ausgang vom Kerne nehmend, dunkle Rippen, welche in vielfach verästelte Ausläufer übergehen, welche die Zellen nicht nur unter sich verbinden, sondern sich auch in die Tiefe ausbreiten, um sich in die fibrilläre collagene Substanz zu verlieren.

Von diesen Zellen unterscheiden sich einzelne und diese kommen nach meiner Erfahrung am zahlreichsten bei jungen Thieren vor. Es sind Zellen (Taf. XVI Fig. 4) mit einem platten oder mehr rundlichen Zellkörper, welcher ein wunderbar reichhaltiges Verästlungsgebiet hat.

Diese Zellen sind als Clasmatocyten beschrieben worden, durch meine Methode wurde ich aber überzeugt, dass mehr oder weniger allen Zellen des Netzes der nämliche Habitus zukommt.

Die Zellsprossung resp. -abschnürung ist sichtbar, wenn man etwas von einer Pyocyaneuscultur in die Bauchhöhle eingespritzt hat. 24 Stunden nach der Injection hat sich eine Peritonitis entwickelt; das Netz zeigt, nach Nissl's Methode behandelt, unter vielen anderen, die folgenden uns interessirenden Besonderheiten. Die netzförmigen, oberflächlichen Theile der Zellkörper werden stellenweise dunkler gefärbt (Taf. XVI Fig. 5). Zuerst entsteht ein Fleckchen, dann ein dunkles Köpfchen, das sich gleichsam erhebt. Die Köpfchen strecken sich aus, es bildet sich eine geschwänzte Zellsprossung, welche erst noch mittelst des Schwanzes mit der Mutterzelle in Verbindung bleibt. So entstehen die dunkelblauen freien Kugeln, welche ebenfalls in grosser Zahl anwesend sind; sie sind Abkömmlinge der Deckzellen des Netzes, welche in dieser Hinsicht ohne Anstand alle als Clasmatocyten gelten können.

Die dunklen Köpfe, die Kugeln, sind so dunkel gefärbt, dass man in ihnen nichts unterscheiden kann. Entfärbt man aber mehr, so können Kernelemente sichtbar gemacht werden (Taf. XIV Fig. 6). Im Allgemeinen fällt es auf, dass die Netzzellen nicht nur mehrkernig geworden

sind, sondern auch, dass die Kerne eine grosse Zahl von Kernkörperchen enthalten.

Secundäre Sprossen kommen nicht selten vor, lieber gesagt, es bilden sich an einer Zelle oft Anschwellungen, welche vielen Kugeln Ursprung geben können.

Die Genese der freien Zellen ist so deutlich zu verfolgen, eben wegen der sich färbenden Verbindungsbrücken zwischen den alten und neuen Zellen. Mit gewöhnlicher Färbung entgeht, wie ich an Hämatoxylin-Eosinpräparaten erfahren habe, der Zusammenhang der Wahrnehmung.

Dieselbe Art der Zellbildung kann man, wenn auch nicht so demonstrativ, an einer Phlegmone zeigen.

Man wähle aus einem phlegmonösen Gebiet eine Sehne in der Nähe der makroskopisch sichtbaren Eiterung. Man sieht mikroskopisch, wenn der Process wenigstens nicht allzu stürmisch verlaufen ist, in solch einer Sehne dieselben Umwandlungen der Zellen, welche oben beschrieben wurden. Zellen mit Ausläufern in allen Formen fehlen nicht. Diese Zellen aber zeigen stellenweise Sprossungen in Kugelform; bisweilen ist der Zellkörper mit einigen deutlichen dunkler gefärbten Kugeln besetzt. In der Umgebung sieht man auch die freien Kugeln (Zellen), aber das Zwischenstadium der verbindenden Protoplasmabrücken kommt an diesem Object nicht so deutlich zu Gesicht.

Durch den allgemeinen Beifall, dessen die Cohnheim'schen Entzündungsversuche am Mesenterium und anderen durchsichtigen Membranen sich erfreuen konnten, ging die eiterige Entzündung fast ganz in die Emigration auf, und wurde dem Gewebe eine fast passive Rolle zuertheilt.

Nach meiner Ueberzeugung beginnt die active Rolle nicht erst mit der Regeneration oder der eventuellen Gewebshypertrophie, sie lässt sich von Anfang an zeigen.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel XVI.

Fig. 1. Omentum des Kaninchens. Versuch mit Hollundermark. In den Räumen befinden sich Zellen von dem im Text beschriebenen Charakter. Links Gefässbildung.

Fig. 2. Sehne des Kaninchens. Versuch mit Hollundermark. Die Entwicklung der Zellen ist von rechts nach links zu verfolgen.

Fig. 3. Nissl-Präparat des Netzes vom Kaninchen.

Fig. 4. Einzelne ausgewählte Zellen mit reichem Verästlungsgebiet des Omentum.

Fig. 5. Beginnende Entzündung. Die Zellensprossen.

Fig. 6. Links oben eine im Verband liegende Zelle. Die übrigen drei Zellen sind entfärbte Sprossen, in welchen Kerne sichtbar geworden.

Bemerkung. Die Fig. 1 ist nach dem mikroskopischen Präparate in natürlicher Farbe gezeichnet. Die Fig. 2—6 sind, damit sie nicht zu viel Raum einnehmen würden, im verkleinerten Maassstab reproducirt. Indem die Präparate so leicht anzufertigen sind, schien eine Wiedergabe aller Originale in voller Grösse unnöthig. Die vorzüglich reproducirten Zeichnungen bleiben immer noch hinter den reichhaltigen Bildern in den Präparaten weit zurück.

XIV.

Beitrag zur Kenntniss der zellförmigen Elemente der Eihäute bei Vögeln.

Von

Dr. med. D. Schirschoff,

Assistenten an der Frauenklinik der militär-medicinischen Academie zu St. Petersburg.

Aus dem pathologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

Hierzu 5 Figuren im Text.

Von den klinischen Beobachtungen über die Heilung granulirender Wunden, wenn auf die Oberfläche der Granulationen die Schalenhaut eines Hühnereies aufgelegt wird, ausgehend, wies SCHÜLLER[1]) die Existenz zelliger Elemente an der Innenfläche der Schalenhaut mikroskopisch nach, nachdem er makroskopisch eine Wucherung der epithelialen Decke an der Transplantationsstelle der genannten Haut constatirt hatte. Diese Elemente sind — nach der Meinung des Autors — Zellen des Follikularepithels des Eierstockes, die um das Ei — im eigentlichen Sinne dieses Wortes — eine Art epithelialer Decke bilden, durch welche bei der ferneren fortschreitenden Bewegung des Eies durch den Eileiter die Eiweissmassen filtrirt werden. Wegen dieses Mechanismus der Bildung der secundären Eihäute, sowie auch wegen der vom Autor constatirten Thatsache der bestimmten Lagerung der genannten epithelialen Schicht

---

[1]) M. SCHÜLLER (Berlin), Epithelien auf der Innenfläche der Schalenhaut des Hühnereies, Anatomischer Anzeiger Bd. 16 1899 p. 460, mit 7 Abbildungen; Die Schalenhaut des Hühnereies eine epithelhaltige Membran und ihre Verwendung zur Ueberhäutung granulirender Flächen, Sonderabdruck aus der Monatsschrift für Unfallheilkunde Nr. 9 September 1899 mit 3 Abbildungen.

an der Innenfläche der Schalenhaut bei vollständigem Mangel an zelligen Elementen in der Eiweissschicht, ist dieser Autor geneigt, das Ei in seiner Totalität als einen einzelnen umgewandelten Follikel zu betrachten.

In Anbetracht der rein makroskopischen Beobachtungen des genannten Autors über die Vermehrungsfähigkeit der von ihm beschriebenen Elemente, sowie auch in Anbetracht der vom Autor berührten Fragen von der Herkunft der genannten Elemente und vom Mechanismus der Bildung der secundären Eihäute bei der fortschreitenden Bewegung des Eies im Eileiter, nahm ich mir in der vorliegenden Arbeit vor, durch embryologische und histologische Beobachtungen erstens die Herkunft der genannten Elemente zu untersuchen, zweitens das Verhalten derselben zum Bildungsprocesse der secundären Eihäute zu ermitteln und drittens auf dem Wege des Experimentes und der planmässigen mikroskopischen Untersuchung die Vermehrungsfähigkeit der genannten Elemente festzustellen.

Als Material dienten bei meinen Untersuchungen ausschliesslich Hühnereier, sowohl frisch gelegte, als auch dem Eileiter in verschiedenen Stadien der Bildung der secundären Eihäute entnommene.

Die Untersuchungsmethode bestand im Folgenden: Zur Fixation der von mir untersuchten Präparate der Schalenhaut bediente ich mich 4%igen Formalins oder des Alkohols. Nach sorgfältiger Entleerung des Inhaltes (des Eiweisses und Eigelbes) des gelegten Eies löste ich die Schalenhaut von der Innenfläche der Schale ab und legte sie dann in die fixirende Flüssigkeit ein, oder ich fixirte sie in situ, indem ich die fixirende Flüssigkeit in das gelegte, vom Inhalte (Eiweiss und Eigelb) befreite Ei hineingoss.

Eier, die dem Eileiter direct entnommen wurden und die noch keine Schale hatten, wurden in toto in die fixirende Flüssigkeit getaucht. Zur Färbung der Präparate wurden von mir Cochenille-Alaun, Hämatoxylin und Bismarkbraun gebraucht.

Die Färbung der Präparate mit Hämatoxylin und Bismarkbraun geschah in Schnitten, mit Cochenille-Alaun aber wurden sie in toto gefärbt. Ich gebrauchte vornehmlich Cochenille-Alaun, weil bei dieser Färbungsmethode die gefärbten Zellkerne im hellen Grunde des ungefärbten umgebenden Gewebes scharf hervortreten, wobei auch die Conturen des Zellprotoplasmas deutlich erkennbar sind. Dieses Verhalten hat einen besonders wichtigen Vorzug, wenn Präparate der Schalenhaut ausgebreitet von ihrer Innenfläche betrachtet werden. Die in toto mit Cochenille-Alaun gefärbten Präparate wurden in Alkohol von zunehmender Concentration und schliesslich in Alkohol absolutus nacheinander gehärtet, in Celloidin eingebettet und dann in Schnittserien zerlegt nach der Bumpus'schen Methode, die neulich von

Brüchanow [1]) beschrieben worden ist. Die Schnitte wurden in Canadabalsam eingelegt.

Bei der Untersuchung der Innenseite der Schalenhaut von der Fläche muss man Folgendes berücksichtigen. Bei der Isolation der Schalenhaut ist es sehr schwierig, wenn man mechanische Eingriffe vermeidet, dieselbe von Eiweissspuren, die an ihrer Innenfläche haften bleiben, zu befreien. Stellt man daher den Tubus des Mikroskopes so ein, dass die Conturen der die Grundlage der Schalenhaut bildenden Bündel deutlich erkennbar werden, so unterscheidet man zu allererst eine Menge scharf gefärbter, im ganzen Gesichtsfelde zerstreuter formloser Körner, die der Eiweissschicht angehören. Um die zelligen Elemente zu erblicken, muss man den Tubus des Mikroskops etwas senken. Dabei werden die Conturen der Bündel gewissermaassen undeutlich, die Körner verschwinden aus dem Gesichtsfelde und die zelligen Elemente,

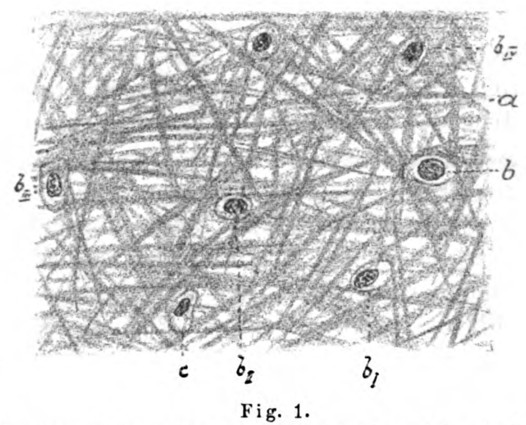


Fig. 1.

Schalenhaut an der Innenfläche gesehen. *a* Faserbündel, welche die Grundlage der Hülle bilden; *b*, *b*I, *b*II, *b*III, *b*IV, *c* zellige Elemente. Seibert Oc. III Obj. $^1/_{12}$. Vergr. 1160.

die den Bündeln, welche die Grundlage der Schalenhaut bilden, unmittelbar aufliegen, werden deutlich erkennbar.

Die genannten Elemente bilden keineswegs eine ununterbrochene Schicht. Sie liegen entweder gruppenweise dicht nebeneinander oder, was häufiger der Fall ist, sie sind als vereinzelte Elemente zerstreut anzutreffen. Bei der Gruppenanordnung ist manchmal zu constatiren, dass die Elemente in zwei Reihen angeordnet sind, wobei die Kerne der oberen Zellreihe die der unteren verdecken. Unter den genannten Elementen sind dreierlei zellige Elemente zu unterscheiden. Die Elemente der ersten Art (Fig. 1 b, b_1, b_2, b_3, b_4) sind mit Kernen von mehr oder

---

[1]) Brüchanow, Ueber die Bumpus'sche Schnittserienmethode, Prager medicinische Wochenschrift Nr. 1 1899.

weniger regelmässiger, runder oder etwas ovaler Form versehen, welche wenig Chromatin enthalten. Die Zellkerne besitzen zuweilen je ein Kernkörperchen. Die Grösse der Kerne schwankt zwischen 0,005 bis 0,006 mm. Der Zellleib hat eine mehr oder weniger regelmässige Form; er ist oval, in selteneren Fällen fast rund. Die Begrenzung des Protoplasmas ist mehr oder weniger scharf conturirt. Die Grösse des Zellleibes schwankt zwischen 0,008—0,009 mm.

Die zweite Art der Elemente (Fig. 1 c) ist mit einem an Chromatin reichen Kerne von mehr oder weniger unregelmässiger Form versehen. Die Grösse der Kerne schwankt zwischen 0,0035—0,0043 mm. Das Protoplasma hat eine mehr oder weniger unregelmässige Form, oft mit flachen Höckern an der Oberfläche. Die Grösse des Zellleibes schwankt zwischen 0,005—0,007 mm. Die dritte Art Elemente ist mit ovalen Kernen versehen, deren Grösse zwischen 0,0028—0,004 mm schwankt, und die reich an Chromatin sind. Der Zellleib ist meistens ebenfalls von ovaler, mehr oder weniger regelmässiger Form. Seine Grösse schwankt zwischen 0,005—0,006 mm. Ausser den erwähnten Elementen

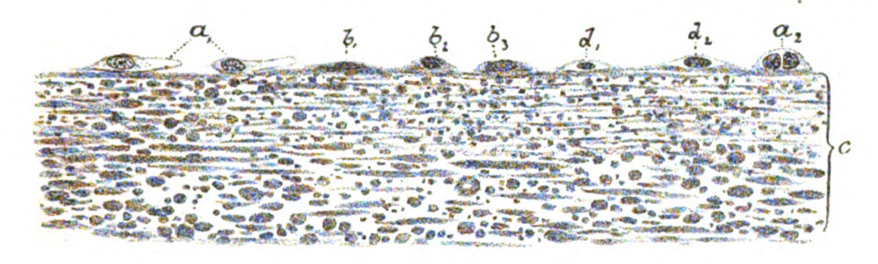


Fig. 2.

Schalenhaut im Querschnitt. a_1, a_2, b_1, b_2, b_3, d_1, d_2 Zellen; c Schalenhaut. Vergr. 1160.

kommen noch nackte Kerne von verschiedener Form und Grösse, sowie auch deren Zerfallsproducte als unregelmässige stark lichtbrechende Körner vor. Die Hülle selbst besteht aus sich durchflechtenden Bündeln verschiedener Dicke, zwischen denen sogenannte „Lufträume" von verschiedener Form und Grösse gebildet werden.

Auf Querschnitten der Schalenhaut (Fig. 2) äussert sich diese morphologische Verschiedenheit der Elemente noch deutlicher. Mit a_1, a_2 sind die Zellen der obengenannten ersten Kategorie bezeichnet. Diese Zellen sind zwischen den unten zu beschreibenden Zellen der zweiten Kategorie gelegen; Gruppen bilden sie fast niemals, sie stellen vielmehr vereinzelte, zerstreute Elemente dar. Sie sind mit einem, selten mit zwei grossen ovalen oder fast runden chromatinreichen Kernen versehen, deren Grösse zwischen 0,005—0,007 mm schwankt. Das Protoplasma der Zellen erscheint etwas körnig; bald behält dasselbe eine mehr oder weniger rundliche Form, bald wird es abgeflacht. Die Grösse des Zellkörpers im Profil schwankt zwischen 0,008—0,012 mm. Die genannten

Zellen verhalten sich zur Innenfläche der Schalenhaut so, dass sie entweder den Bündeln, welche die Hülle selbst bilden, unmittelbar aufliegen, oder sie sind von denselben durch eine Eiweissschicht von verschiedener Dicke getrennt. Die Grösse der Zellkerne der obengenannten zweiten Kategorie (b) schwankt, wie erwähnt, zwischen 0,0035—0,0043 mm, die Grösse des Zellkörpers zwischen 0,006—0,007 mm. Diese Elemente erscheinen im Profil als bedeutend abgeflachte Zellen von spindelförmiger Gestalt (b_1, b_2, b_3), die stellenweise dachziegelförmig und hauptsächlich in einer einzigen Reihe angeordnet sind. Im Gegensatz zu den Beobachtungen von SCHÜLLER[1]) gelang es mir wiederholt zu constatiren, dass diese Elemente in zwei Schichten angeordnet sind; die Erklärung des Bildes durch schräge Schnittführung war zweifellos ausgeschlossen. Diese Zellen, ebenso wie die Zellen der ersten Art, bilden keine compacte Schicht; sie liegen zerstreut an der Innenfläche der Schalenhaut, nur an einzelnen Stellen bilden sie ziemlich grosse Gruppen. Das Verhalten dieser Elemente zur Innenfläche der Schalenhaut ist dem Verhalten der obengenannten Elemente der ersten Kategorie völlig analog. Die Zellen der dritten Kategorie (Fig. 2 d_1, d_2) sind mit langgestreckten Kernen von mehr oder weniger regelmässiger Form und einem helleren Protoplasma im Vergleiche mit den Zellen der vorigen Kategorie versehen. Die Grösse der Zellen schwankt zwischen 0,005—0,006 mm, die der Kerne zwischen 0,0028—0,0040 mm. Die Schalenhaut selbst besteht (Fig. 2 c) aus Bündeln verschiedener Dicke, welche einander durchflechten; sie ist in zwei Schichten differenzirt: in eine äussere, welche aus gröberen Bündeln und in eine innere, welche aus feineren besteht. Geformte Elemente sind in ihrer Substanz nicht zu constatiren.

Da die SCHÜLLER'sche Theorie vom Bildungsprocesse der secundären Eihäute — im Zusammenhange mit der Frage von der Abstammung der von diesem Autor zuerst beschriebenen zelligen Elemente an der Innenfläche der Schalenhaut — der heutzutage allgemein giltigen Lehre, dass die secundären Eihäute schichtweise nacheinander gebildet werden, widerspricht, so hielt ich es für nothwendig, die Frage von der ausschliesslichen Vertheilung der von diesem Autor beschriebenen Elemente (an der Innenfläche der Schalenhaut) einer kritischen Untersuchung zu unterwerfen. Erst nach Lösung dieser Frage wird es möglich sein, an die Lösung der obenerwähnten Fragen von der Abstammung dieser Elemente und vom Verhalten derselben zum Bildungsprocesse der secundären Eihäute heranzutreten.

---

[1]) M. SCHÜLLER (l. c.): Die Epithelzellen sind deutlich als solche charakterisirt, sie erscheinen im Querschnitt meist spindelförmig, vorzugsweise in einer einzigen Schicht. Nur an einer einzigen Stelle sah ich anscheinend zwei Zellen übereinander; doch ist nicht ausgeschlossen, dass das Bild auf schräge Schnittführung oder dergleichen zurückzuführen ist.

Zur Lösung der Frage von der ausschliesslichen Vertheilung der von SCHÜLLER beschriebenen zelligen Elemente untersuchte ich mikroskopisch auf Schnittserien sowohl die Aussenfläche der Dotterhaut, als auch die Dicke der Eiweisshülle auf ihren Gehalt an Formelementen. Um der Lösung der zweiten Frage von der Herkunft der genannten zelligen Elemente näherzukommen, unterwarf ich der mikroskopischen Untersuchung, erstens die histologischen Processe, welche statt haben sowohl in Follikeln, die eben von ihrem Ei verlassen worden sind, als auch in solchen Follikeln, die sich in verschiedenen Stadien ihrer regressiven Umwandlungen befinden, und zweitens den Inhalt des Eileiters auf seinen Gehalt an zelligen Elementen in verschiedenen Regionen oberhalb und unterhalb der Lagerungsstelle des Eies.

Durch Zusammenstellung der auf diesem Wege gewonnenen Resultate wurde es möglich, der Frage vom Verhalten der obenerwähnten Formelemente zum Bildungsprocesse der secundären Eihäute näher zu treten. Die Methode, die bei den eben erwähnten Untersuchungen angewandt wurde, war folgende.

Um die Dotterhaut des gelegten Eies zu isoliren ohne dieselbe zu verletzen, befreite ich ihre Aussenfläche von den Eiweissmassen durch die gewöhnliche Isolationsmethode des sogenannten Eigelbes, durch Spaltung der Eischale in zwei Hälften. Die auf solche Weise erhaltenen Präparate wurden in Alkohol fixirt. Zur Untersuchung der Eiweissmassen des gelegten Eies bediente ich mich der Eiweissschichten, die an der Aussenfläche der Dotterhaut und der Innenfläche der Schalenhaut haften bleiben. Ausserdem wurden noch Eiweissschichten gelegter Eier untersucht, welche decalcinirt und in einem Gemisch von gleichen Theilen 4 %igen Formalins und 1 %iger Salpetersäurelösung fixirt worden waren. In beiden Fällen wurden die Präparate in toto mit Cochenille-Alaun gefärbt und in Celloidin eingebettet. Behufs Gewinnung von Präparaten von Eiern, welche sich auf verschiedenen Stufen der Ausbildung ihrer secundären Häute befinden, unterwarf ich der Section solche Hühner, welche sich in der Periode des Eierlegens befanden, und fixirte in Alkohol die auf solche Weise gewonnenen Eier sammt dem sie bedeckenden gedehnten und verdünnten Eileiter, um die Möglichkeit der Störung der Lagebeziehung der Theile zu einander auszuschliessen. Die Ovarien und die übrigen Theile des Eileiters eines jeden Falles wurden entweder in 4 %igem Formalin oder in Alkohol fixirt. Die in toto mit Cochenille-Alaun gefärbten Präparate wurden nach ihrer Entwässerung in Celloidin eingebettet und in Schnittserien nach der BUMPUSschen Methode zerlegt. Die Präparate der Ovarien und der Eileiterwände wurden noch in Schnitten einer Doppelfärbung mit Hämatoxylin und Eosin unterworfen. Bei der Anwendung dieser Methoden konnte ich an der Aussenfläche der Dotterhaut die Anwesenheit zelliger Elemente mit Sicherheit constatiren.

Bei den älteren Autoren (NATUSIUS[1]), FROMMANN[2])) finden wir keine Angaben über die Anwesenheit zelliger Elemente au der Oberfläche dieser Hülle. FROMMANN[3]) beschreibt bloss eigenartige Gebilde an der Oberfläche der Dotterhaut, die seines Erachtens aus Bündeln bestehen, welche denselben Charakter zeigen, wie die der Hülle selbst, und welche sozusagen Missbildungen derselben darstellen. Auf Querschnitten erscheinen diese zelligen Elemente als platte Zellen mit ovalen abgeplatteten Kernen von regelmässiger Form, welche eine bedeutende Menge Chromatin enthalten. Die Kerngrösse schwankt zwischen 0,003—0,004 mm. Die Protoplasmagrenzen verlieren sich einigermaassen in den an die Dotterhaut angrenzenden Eiweissschichten. In der beigegebenen Fig. 3 sind diese Elemente mit c bezeichnet. Sie liegen der Aussenfläche der Dotterhaut (b) unmittelbar an. Letztere erscheint auf Querschnitten leicht punctirt, da sie von einer Menge einander durchflechtender Bündel verschiedener Dicke gebildet wird. Die beschriebenen Elemente können an der Oberfläche der Dotterhaut sowohl gelegter als auch solcher Eier constatirt werden, welche sich auf den frühesten Stufen der Bildung ihrer secundären Häute befinden. Sie bilden keineswegs eine ununterbrochene Schicht an der Oberfläche der Dotterhaut, sondern sie kommen als vereinzelt zerstreute Elemente vor, die stellenweise Gruppen von zwei, drei nebeneinander liegender Zellen bilden. Diese Elemente sind bei der von mir angewendeten Färbungsmethode mit Cochenille-Alaun leicht zu unterscheiden von den Gebilden, welche von FROMMANN (l. c.) an der Oberfläche der Dotterhaut beschrieben wurden: erstere besitzen einen deutlich gefärbten Kern und zeigen charakteristische Merkmale in ihrem Baue, während die letzteren ungefärbt bleiben. Ausserdem unterscheiden sich die von FROMMANN (l. c.) beschriebenen Gebilde (Fig. 3 i) von den zelligen Elementen durch ihre unregelmässige Form, durch die Unbestimmtheit ihres Baues und ihrer Grösse.

Was die Anwesenheit von Formelementen in der Eiweisshülle des Eies betrifft, so finden wir darüber in der Literatur keine Angaben. Im Gegentheil, SCHÜLLER (l. c.) begründet die von ihm gemachte Hypothese

---

[1]) NATUSIUS, Ueber die Hüllen, welche den Dotter des Vogeleies umgeben, Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie Bd. 18 1868

[2]) FROMMANN, Ueber die Structur der Dotterhaut des Hühnereies, Sitzungsberichte der Jenaischen Gesellschaft für Medicin und Naturwissenschaft 1878 p. 86.

[3]) FROMMANN (l. c.): „Vom Vorhandensein von Kernen in oder auf der Dotterhaut habe ich mich nicht überzeugen können. An Durchschnitten findet man zwar hie und da Unterbrechungen des äusseren Conturs durch kleine buckelförmige Hervorragungen, indessen liess sich im Innern der Hervorragungen ein deutlich abzugrenzender Kern nicht nachweisen, dieselben schienen, soweit dies sich deutlich ermitteln liess, nur aus Theilen der Fadennetze zu bestehen und sind vielleicht aus umschriebenen Auswachsungen derselben hervorgegangen."

von der Abstammung der von ihm beschriebenen zelligen Elemente an der Innenfläche der Schalenhaut des gelegten Eies dadurch, dass in der Eiweisshülle selbst zellige Elemente, wie er glaubt, vollständig fehlen. Auf Grund des Studiums meiner Präparate, welche sich auf Eier in verschiedenen Bildungsstadien ihrer secundären Häute beziehen, bis inclusive dem gelegten Eie, war ich im Stande, die Anwesenheit von Formelementen in der Eiweisshülle der von mir untersuchten Eier zu constatiren. Diese Elemente stellen Zellen von dreierlei Kategorieen dar. Zur ersten Kategorie gehören Zellen mit grossen, hellen, fast runden Kernen. Die Grösse des Zellkörpers schwankt zwischen 0,008 bis

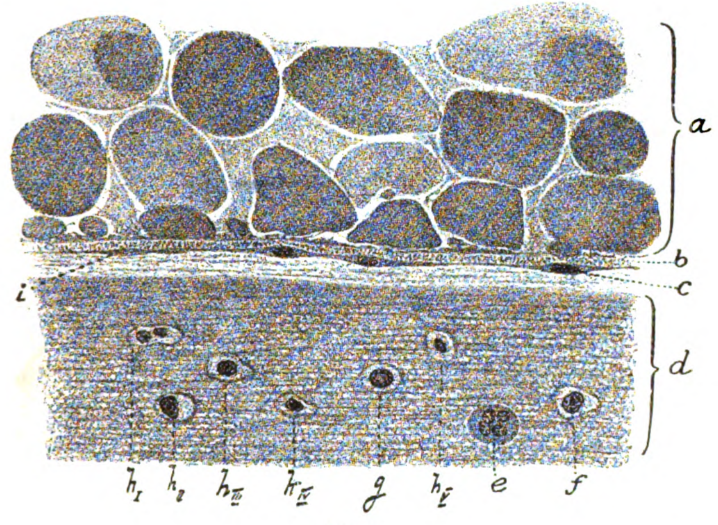


Fig. 3.

Querschnitt einer Eihülle mit einem Theile des Eiweisses an seiner Oberfläche. *a* Peripherische Zone der Dotterkugeln des Eies; *b* Dotterhaut; *c* zellige Elemente an der Aussenfläche der Dotterhaut; *i* eigenartige (FROMMANN'sche) Gebilde an der Aussenfläche der Dotterhaut; *d* Eiweissschichten sammt den darin zerstreut liegenden zelligen Elementen (*e*, *f*, *g*, *h*I, *h*II, *h*III, *h*IV, *h*V). Das Bild ist zum Theil ein combinirtes. Mikr. SEIBERT Oc. III Obj. hom. Immersion $^1/_{12}$. Vergr. 1160.

0,010 mm, die der Kerne zwischen 0,005—0,006 mm (Fig. 3 e, f, g). Zur zweiten Kategorie gehören Zellen mit Kernen von mehr oder weniger unregelmässiger Form, welche mit einer ansehnlichen Menge Chromatin versehen sind. Die Grösse des Körpers der Zellen dieser Kategorie schwankt zwischen 0,005—0,007 mm, die der Kerne zwischen 0,0035 bis 0,0043 mm (Fig. 3 h, hI, hII, hIII, hIV). Die Zellen der dritten Kategorie sind mit ovalen chromatinreichen Kernen von mehr oder weniger regelmässiger Form versehen. Die Grösse der Körper der zelligen Elemente dieser Kategorie schwankt von 0,005 bis 0,006 mm, die Kerngrösse von 0,0028 bis 0,0040 mm (Fig. 3 hV). Die beschriebenen zelligen Elemente erscheinen zerstreut in der ganzen Eiweissmasse ohne eine Neigung auf-

zuweisen, Gruppen zu bilden. Ausser den zelligen Elementen kommen in der Eiweisshülle selbst noch nackte Kerne vor, sowie auch Zerfallsproducte der letzteren in Form von Trümmern und Körnchen verschiedener Grösse und Form. Untersucht man die zelligen Elemente in den der Schalenhaut nahe liegenden Eiweissschichten, so gelingt es, Uebergangsformen zwischen den abgeflachten Zellen der Innenfläche der obengenannten Hülle und den mehr oder weniger kugelförmigen Zellen der Eiweisshülle zu constatiren.

So sind auf Querschnitten in den der Schalenhaut dicht anliegenden Eiweissschichten Zellen von Kugelform nachweisbar, welche mit ihrer Peripherie die Hülle selbst berühren, sowie auch bis zu einem gewissen Grade abgeflachte Zellen, die bereits der Hülle selbst aufzusitzen scheinen, und deren Kerne eine runde oder ovale Form noch bewahrt haben. Im Gegensatze dazu finden sich in den der Schalenhaut nicht unmittelbar angrenzenden Eiweissschichten abgeflachte Zellen, deren Verhalten zur Innenfläche der Schalenhaut von SCHÜLLER (l. c.) durch ihre leicht zu Stande kommende Ablösbarkeit von der Innenfläche der genannten Haut erklärt wird.

Die mikroskopische Untersuchung des Eileiterinhaltes von Hühnern in der Periode des Eierlegens führte zu folgenden Resultaten. Im Inhalte desjenigen Theiles des Genitaltractus, der nach BLASIUS [1]) den oberen zwei Dritteln des Oviductes im eigentlichen Sinne (Länge = 25 cm) entspricht, finden wir, wenn das Ei im unteren Drittel dieses Organs (Isthmus des Oviductes; Länge = 9 cm) gelegen ist, eine Menge freier zelliger Elemente in der feinkörnigen formlosen Masse des Eileitersecrets sowohl zwischen den zahllosen Falten der secretorischen Haut des Eileiters, als auch an der Oberfläche derselben. In der Masse dieser freien zelligen Elemente sind, auf Grund ihrer morphologischen Structur, folgende Arten zu unterscheiden. Erstens kugelförmige Zellen (Fig. 4 c), welche mit grossen hellen, häufig ein Kernkörperchen führenden Kernen von runder oder leicht ovaler Form versehen sind. Die Grösse dieser Zellen schwankt zwischen 0,007—0,009 mm; die Kerngrösse zwischen 0,005—0,006 mm. Zweitens kugelförmige Zellen mit Kernen von mehr oder weniger unregelmässiger Form, welche mit einer bedeutenden Chromatinmenge ausgestattet sind (Fig. 4 d). Die Zellgrösse schwankt zwischen 0,005—0,006 mm; die Kerngrösse zwischen 0,0035—0,0043 mm. Drittens, Zellen von ovaler Form mit länglich-ovalen, chromatinreichen Kernen (e). Die Zellgrösse schwankt zwischen 0,005—0,006 mm; die Kerngrösse zwischen 0,0028—0,004 mm. Viertens, vereinzelte oder in sehr kleine Gruppen angeordnete cylindrische Zellen (b). Die Zellen

---

[1]) BLASIUS, Ueber die Bildung, Structur und systematische Bedeutung der Eischale der Vögel. Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie Bd. XVII 1867.

sind mit hellen, ovalen, ein oder zwei Kernkörperchen enthaltenden Kernen versehen. Die Länge der Zellen schwankt zwischen 0,020 bis 0,028 mm; der grösste Durchmesser der Kerne schwankt zwischen 0,005—0,006 mm. Das breite Ende der Zellen trägt oft einen Wimperbesatz. Endlich fünftens Dotterkugeln (a) verschiedener Grösse von mehr oder weniger runder Form. Ausser den beschriebenen zelligen Elementen sind noch im Inhalte des Eileiters nackte Kerne zu sehen, sowie auch stark lichtbrechende Körner von verschiedener Grösse und Form, die offenbar Zerfallsproducte der Zellkerne darstellen. Befindet sich das Ei im untersten breiteren Theile des Eileiters (Uterus), so sind

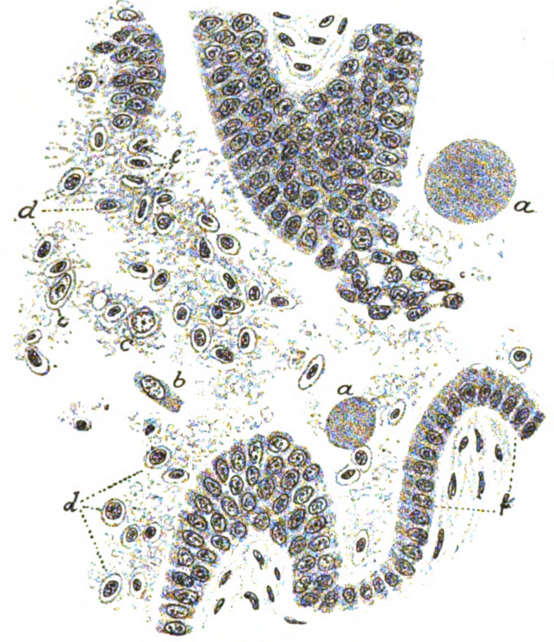


Fig. 4.

Eileiterquerschnitt. *a* Dotterkugeln; *b*, *c*, *d*, *e* Zellen verschiedener Form, welche sich in der feinkörnigen Masse des Eileiterinhaltes befinden; *f* Eileiterwand mit Faltungen ihrer secretorischen Fläche. Mikr. SEIBERT Oc. III Obj. hom. Immersion $^1/_{12}$. Vergr. 1160.

im unteren Drittel desselben, an der engsten Stelle (Isthmus des Oviducts), alle oben beschriebenen Formen der zelligen Elemente nachweisbar. Liegt aber das Ei im Isthmus des Oviducts, so gelingt es, im Inhalte des weiter unten gelegenen Theiles des Eileiters (Uterus) nur einzelne niedrig cylindrische Epithelzellen zu constatiren, welche die Oberfläche dieser Eileiterabtheilung austapeziren, sowie auch nackte Kerne und offenbar Zerfallsproducte der letzteren als stark lichtbrechende Körner von verschiedener Grösse und Form, welche den oben beschriebenen Körnern der höherliegenden Eileiterabschnitte analog sind.

Die mikroskopische Untersuchung der sogenannten Ovarialcalyces,

d. h. der geborstenen und nach der Entleerung des Eies verödeten Follikel, in denen die nach dem Abgange des Eies sich abspielenden Processe auf verschiedenen Ausbildungsstufen sich befinden, ergiebt Folgendes. Die Innenfläche des Follikels wird vom einschichtigen niedrig cylindrischen Follikularepithel austapezirt. Die Membrana basilaris ist deutlich erkennbar. Das Epithel ist an manchen Stellen gewuchert und bildet mehrschichtige Lagen zelliger Elemente. Diese Zellen stellen an einigen Stellen das Bild einer Anhäufung dar, an anderen Stellen dagegen liegen sie isolirt, in bedeutender Entfernung voneinander. Die Zellen der centralen Schichten zeigen eine mehr oder weniger ausgesprochene Kugelform, sind mit einem hellen Kern von annähernd kugeliger Form versehen, dessen Grösse zwischen 0,005—0,006 mm schwankt. Jeder Kern besitzt je ein Kernkörperchen. Die Grösse des Zellleibes schwankt zwischen 0,007—0,009 mm. In der Bindegewebsschicht der Theca interna sind erweiterte Capillaren zu bemerken, die von rundzelligen Elementen umgeben sind. In denjenigen Follikeln, in welchen der nach der Entleerung des Eies eintretende Process weiter fortgeschritten ist, ist Folgendes zu constatiren. Die Membrana basilaris ist in Falten abgehoben. Zwischen dieser und der Follikelwand findet sich eine Menge rundzelliger Elemente, die auch die Follikelwand infiltriren; die Zahl der erweiterten Capillaren steigt in derselben merklich. Die Grösse der Elemente der letzteren Art schwankt zwischen 0,005—0,007 mm, die Kerngrösse zwischen 0,0035—0,0043 mm. Die Kerne haben eine unregelmässige Form und sind reichlich mit Chromatin versehen. Diese Elemente finden sich auch unter den Epithelzellen, in den centralen Theilen des Follikels. Daselbst sind noch zu bemerken zahlreiche Zellen von länglich-ovaler Form mit ovalen chromatinreichen Kernen (die Zellgrösse schwankt von 0,005—0,006 mm, die Kerngrösse von 0,0028—0,004 mm) und vereinzelte Dotterkugeln. Mit dem Fortschreiten des nach dem Bersten des Follikels eintretenden Processes vermindert sich die Quantität der epithelialen Elemente, die Zahl aber der rundzelligen Elemente, sowie auch die der Dotterkugeln wächst. Die Membrana basilaris wird bereits unbemerkbar. Die weiteren Stadien der Entwicklung des Processes mögen hier unberührt bleiben, da sie mit der uns interessirenden Frage in keinem directen Zusammenhang stehen.

Auf Grund eines eingehenden Studiums des morphologischen Baues der Elemente, welche in den Höhlen geborstener Follikel, im Inhalte des Eileiters gefunden werden, sowie auch derjenigen Zellen, welche an der Zusammensetzung der secundären Hüllen des Hühnereies theilnehmen, auf Grund von Messungen dieser Elemente und ihrer Kerne komme ich zum Schluss, dass die Identität der oben festgestellten Zellkategorieen, welche in den Höhlen geborstener Follikel und im Eileiter gefunden werden, sowie auch der Zellen, die an der Zusammensetzung der secundären Eihäute theilnehmen, nicht bestritten werden kann. Diese Zellen

gehören vier verschiedenen Kategorieen an. Die grossen Zellen mit den hellen, runden oder einigermaassen ovalen Kernen sind transformirte Zellen des Follikularepithels des Eierstocks nach der Ausstossung des Eies aus der Follikularhöhle. Die kleineren Zellen mit den mehr oder weniger unregelmässigen chromatinreichen Kernen, mit den unregelmässigen Conturen ihres Protoplasmas sind sogenannte Wanderzellen, die in reichlicher Menge in den Ovarialcalyces gefunden werden (RATHKE [1]), v. BAER [2]), BERNHARDT [3]), VALENTIN [4]), SPIEGELBERG [5]), WALDEYER [6])). Die Zellen endlich mit den ovalen chromatinreichen Kernen und dem hellen Protoplasma sind rothe Blutkörperchen. Die cylindrischen Zellen sind die Epithelzellen, welche die secretorische Eileiteroberfläche austapeziren. Die Anwesenheit von Uebergangsformen zwischen den rundzelligen Elementen, welche in der Eiweisssubstanz enthalten sind, und den mehr abgeflachten Elementen der Innenfläche der Schalenhaut gestattet die Annahme einer diesen Elementen innewohnenden Fähigkeit, unter besonderen Existenzbedingungen eine so abgeflachte Form anzunehmen, wie sie der Zelle des Plattenepithels eigen ist. Was die Fähigkeit der Wanderzellen, unter verschiedenen Existenzbedingungen verschiedenartige Formen anzunehmen, betrifft, so unterliegt diese keinem Zweifel. Dass die Zellen des Follikularepithels einer Formveränderung fähig sind, wird durch die Beobachtungen von CRAMER [7]) und WALDEYER (l. c.) bestätigt: in den ersten Stadien der Eibildung besitzt das Follikularepithel eine cubische Form; beim weiteren Wachsthum des Eies nehmen die Zellen des cubischen Epithels eine hoch cylindrische Form an; dann nehmen sie wieder eine cubische Form an, indem sie allmählich abgeplattet werden, und endlich werden sie so platt, dass sie den Zellen des Plattenepithels vollkommen gleichen; nach dem Abgange des Eies aus der Follikularhöhle gewinnt das Epithel wieder eine cubische,

---

1) RATHKE, Entwicklung der Geschlechtstheile bei den Urodelen, Neuste Schriften der Naturforscher-Gesellsch. zu Danzig Heft I 1820. (Auch wie die folgenden Abhandl. unter dem Titel: „Beiträge zur Geschichte der Thierwelt.") Cit. b. WALDEYER, Eierstock und Ei, 1870.

2) v. BAER, De ovi mammalium et hominis genesi epistola, Lipsiae 1827 4. Cit. b. WALDEYER (l. c.).

3) BERNHARDT, Symbolae ad ovi ovium historiam ante praegnationem, Vratislaw 1824, Dissert. inaug., 4. Cit. b. WALDEYER (l. c.).

4) VALENTIN, Handbuch der Entwicklungsgeschichte, Berlin 1835. Cit. b. WALDEYER (l. c.).

5) SPIEGELBERG, Ueber die Bildung und Bedeutung des gelben Körpers im Eierstock, Monatsschrift für Geburtskunde 1865 Bd. 26 p. 7.

6) WALDEYER, W., Eierstock und Ei, mit 6 Tafeln Abbildungen, 1870 p. 94—98.

7) CRAMER, Beitrag zur Kenntniss der Bedeutung und Entwicklung des Vogeleies, mit Tafel I, Verhandlungen der physik. med. Gesellschaft in Würzburg Neue Folge Bd. I 1869.

fast runde Form (CRAMER (l. c.)), wobei es zu gleicher Zeit eine ausgesprochene Fähigkeit gewinnt, sich weiter zu vermehren (WALDEYER (l. c.)).

Was die Momente und die Bedingungen des Eingehens der oben beschriebenen Zellkategorien in die Zusammensetzung der secundären Hüllen des Hühnereies anbetrifft, so möchte ich hier — auf Grund meiner Untersuchungen — folgende Ueberlegungen anführen.

Das Follikularepithel bleibt unmittelbar nach dem Bersten des Follikels und dem Eintritte des reifen Eies in das erweiterte Abdominalostium der Tuba an den Follikularwänden, wo es alle oben beschriebenen Veränderungen nacheinander durchmacht (CRAMER (l. c.), WALDEYER (l. c.)). Wegen des engen anatomischen Zusammenhanges des Eileiterendes mit dem Eierstock und wegen des anatomischen Baues des erweiterten Eileiterendes der Vögel bin ich geneigt, die Möglichkeit eines unmittelbaren Hineingelangens der drei oben beschriebenen Zellkategorieen aus den Höhlen der geborstenen Follikel in das erweiterte Abdominalende des Eileiters nur während der nacheinander folgenden Veränderungen des Follikularepithels, welche gleich nach dem Abgange des Eies aus der Follikularhöhle eintreten, zuzugeben. Wenn also das Ei aus dem Follikel kommt und in den Eileiter gelangt, so haften ihm keine Elemente des Follikularepithels des ihm entsprechenden Follikels an, auf dem Wege aber durch den Eileiter trifft es im Inhalte des letzteren mit einer Menge freier zelliger Elemente zusammen, welche Follikeln angehören, die schon vorher entleert worden waren und die sich zur Zeit in verschiedenen Stadien ihrer regressiven Veränderungen befinden. Es lassen sich in der That, wenn das Ei im Isthmus des Oviductes liegt, im Inhalte desjenigen Abschnitts des Eileiters, welcher oberhalb des Isthmus gelegen ist, die Zellen jener drei Kategorieen constatiren, welche auch in den Ovarialcalyces zur Zeit ihrer regressiven Veränderungen beobachtet werden, mit einer Beimengung von Zellen, die dem Eileiter selbst angehören (cylindrische Zellen). Im tiefer gelegenen Abschnitte des Eileiters (Uterus) dagegen fehlen diese Elemente ganz. Ist aber das Ei im unteren Eileiterabschnitte (Uterus) gelegen, so lassen sich die obengenannten Zellformen auf der ganzen oberen Strecke des Eileiters auch im Isthmus constatiren. Befindet sich kein Ei im Eileiter, so lassen sich diese Elemente nur bis inclusive Isthmus des Oviductes constatiren; in seinem unteren Abschnitte (Uterus) fehlen sie dann ganz. Da der Isthmus anatomisch den engsten Abschnitt des Eileiters darstellt, so wird er zum Orte der grössten Anhäufung von freien Formelementen. Es ist wohl denkbar, dass die zelligen Elemente in diesem Eileiterabschnitte mechanisch zurückgehalten werden dank einer besonderen Eigenschaft des Secretes, welches da zur Bildung der Schalenhaut verbraucht wird, dank der Mitwirkung des anatomischen Baues dieses Eileiterabschnittes; es ist auch möglich, dass das Ei bei seinem Fort-

schreiten in einer Spirallinie aus dem oberen Eileiterabschnitte bis zum Isthmus die meisten Formelemente in die engste Eileiterpartie mechanisch hineindrängt, und hier bilden — vom Anfangsmomente der Schalenhautbildung an — alle in diesem Abschnitte eingeschlossenen Elemente zusammen mit den letzten Resten von Eiweissmassen eine an Zellen reiche mechanische Beimengung, welche sich unmittelbar der Innenfläche der Schalenhaut anlegt. Als Bestätigung der gemachten Annahme, dass zellige Elemente der Ovarialcalyces sich dem Eileiterinhalte unmittelbar mechanisch beimengen können, kann die Thatsache dienen, dass im genannten Inhalte vereinzelte Dotterkugeln zu constatiren sind, deren Ursprungsquelle ausschliesslich die Ovarialcalyces sind (Waldeyer [1])).

Dem oben Dargelegten zufolge muss jene Ansicht entschieden zurückgewiesen werden, welche das Ei mit seinen secundären Häuten als einen Follikel betrachtet, indem diese Ansicht die Zellen der Innenfläche der Schalenhaut für Zellen des Follikularepithels desjenigen Follikels hält, aus welchem dieses Ei stammt, und indem sie die Möglichkeit einer Filtration von Eiweissmassen durch diese Zellenhülle zulässt (Schüller l. c.).

Die Lehre von der allmählichen Bildung der secundären Eihüllen durch nachträgliche Schichtung der Eileitersecretionsproducte bleibt also in voller Kraft bestehen, ungeachtet der zelligen Elemente, die an der Innenfläche der Schalenhaut constatirt werden.

Um der Lösung der Frage von der Vermehrungsfähigkeit der zelligen Elemente der Schalenhautinnenfläche näher zu treten, suchte ich auf experimentellem Wege den genannten Elementen die denkbar günstigsten Ernährungsbedingungen zu verschaffen, indem ich die Schalenhaut in ein Medium einschloss, welches befähigt war, einen gewissen formativen Reiz auf die zelligen Elemente auszuüben. Ich benutzte nämlich bei meinen Experimenten Kaninchen, denen die Schalenhaut für eine für jedes Experiment bestimmte Zeit in das Unterhautbindegewebe gebracht wurde. Als geeignetste Stelle für das Experiment benutzte ich das Unterhautbindegewebe der Stirnregion des Kaninchen, sowohl wegen der minimalen Verschieblichkeit dieser Hautregion, als auch wegen der festen knöchernen Unterlage. Nach dem Entfernen der Haare mit einem Rasirmesser machte ich in der Mittellinie einen etwa 3 cm langen Schnitt, und nachdem die Haut mittelst einer Scheere

[1]) Waldeyer, M., Eierstock und Ei, 1870 p. 97. „Es findet ebenfalls eine Wucherung der Epithelzellen, zuweilen selbst mit nachträglicher Bildung einer Pseudodottermasse, und eine Neubildung von Gefässen und Wanderzellen von der inneren Follikelwand aus statt.“

abgedrängt worden war, legte ich das genannte Häutchen in die auf diese Weise gebildete Tasche des Unterhautbindegewebes. Zum Zwecke einer bestmöglichen Isolation der zelligen Elemente der Schalenhaut von der unmittelbaren Berührung mit dem umgebenden Gewebe, sowie auch zum Zwecke einer möglichst raschen Anheilung der Aussenfläche des Häutchens an die umgebenden Gewebe, wurde die Schalenhaut so zusammengelegt, dass ihre Innenflächen einander zugewendet waren (Haug [1])). Nach Vernähung der Hautwunde durch zwei Seidennähte liess ich die Schalenhaut unter Bedingung der Wundheilung per primam in der Wunde 4 bis 14 Tage liegen. Am Ende des Versuches wurde das Thier getödtet und alle Weichtheile des Kopfes sammt dem Perioste wurden im Bereiche der operirten Stelle möglichst sorgfältig abpräparirt. Die Präparate wurden in Formalin fixirt, mit Cochenille-Alaun in toto gefärbt, dann in Alkohol gehärtet, in Celloidin eingebettet und in Schnittserien zerlegt, wobei jeder Schnitt durch die ganze Dicke der exstirpirten Gewebe sammt der darin eingeschlossenen Schalenhaut hindurchging.

Die Resultate der mikroskopischen Untersuchung der implantirten Schalenhaut waren folgende. In den ersten Tagen nach Anstellung des Versuches wird seitens der verletzten Gewebe des Thierorganismus eine Reaction constatirt, welche sich in einer Blutgefässerweiterung und einer kleinzelligen Infiltration der der Schalenhaut anliegenden Gewebsschichten kundgiebt. An der Schalenhaut wird eine gewisse Aufquellung constatirt; dieselbe wird durchsichtiger, die Differenzirung in zwei Schichten wird deutlicher ausgesprochen. Vom umgebenden Gewebe her wird sie mit nicht zahlreichen indifferenten Zellen durchsetzt, die bis zu ihren inneren Schichten reichen. Einzelne Wanderzellen liegen ihrer Innenfläche frei an. An einigen Stellen liegt das Häutchen mit seiner Aussenfläche dem umgebenden Gewebe eng an, an anderen dagegen liegt es frei, vom umgebenden Gewebe durch eine Lücke von verschiedener Breite getrennt. An der Innenfläche der Schalenhaut sind — ausser den vereinzelten indifferenten Zellen — die oben beschriebenen Schüller'schen zelligen Elemente zu constatiren, welche sich durch ihren morphologischen Bau und ihre geringere Grösse von den erwähnten indifferenten Zellen des Thierorganismus (des Kaninchens) unterscheiden.

Diese Zellen kommen entweder als vereinzelte Elemente vor oder bilden auf Querschnitten einschichtige Lagen. Nach dem morphologischen Bau und der Intensität der Färbung sind sie in die drei oben beschriebenen Kategorieen differenzirt. Die grösseren Zellen der ersten

---

1) Dr. R. v. Haug, Ueber die Organisationsfähigkeit der Schalenhaut des Hühnereies und ihre Verwendung bei Transplantationen, Eine experimentelle chirurgisch-histologische Studie, M. Rieger'sche Universitäts-Buchhandlung, München 1889, mit 1 Tafel (9 Abbildungen).

Kategorie mit den hellen Kernen stellen die Minderzahl dar und sind zwischen den kleineren Zellen der zweiten und dritten Kategorie mit den deutlich gefärbten Kernen gelegen. Irgend welche Erscheinungen progressiven Wachsthums dieser Schalenhautelemente sind bis zum 4. Tage nach der Implantation nicht zu constatiren.

Am 8. bis 10. Tage nach der Versuchsanstellung machen sich seitens der die implantirte Schalenhaut umgebenden Gewebe folgende Erscheinungen geltend. In den der Schalenhaut am nächsten gelegenen Schichten entwickelt sich eine Lage embryonalen Bindegewebes, dem die Schalenhaut fast überall mit ihrer äusseren Fläche eng anliegt. In den mehr peripherisch gelegenen Schichten nimmt die Reaction merklich ab: die Gefässe nehmen wieder ihr normales Kaliber an, die Zahl der indifferenten Zellen sinkt in diesen Schichten beträchtlich. In den Schichten embryonalen Gewebes findet man Bindegewebszellen von verschiedenartiger Form, in den der Schalenhaut am nächsten gelegenen

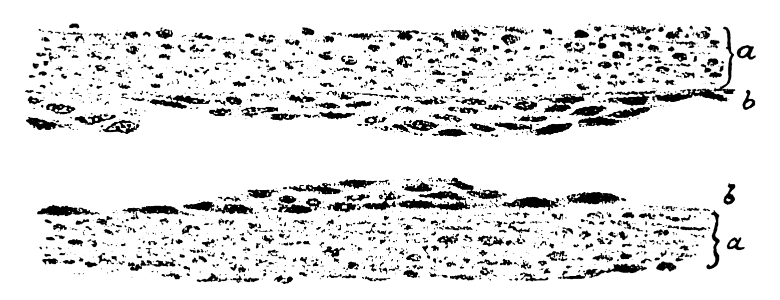


Fig. 5.
Einander zugekehrte Innenflächen der Schalenhaut (*a*), an denen Wucherungsprocesse der zelligen Elemente (*b*) sich bemerkbar machen. Implantationsversuch. Mikroskop. SEIBERT Oc. III Obj. hom. Immersion $^1/_{12}$. Vergr. 1160.

Schichten kommen vereinzelte Riesenzellen vor. In der Substanz des jungen Bindegewebes sind neugebildete Blutgefässe zu constatiren. An der Innenfläche der Schalenhaut ist die Zahl der SCHÜLLER'schen zelligen Elemente, welche mit hellen Kernen versehen sind (erste Zellkategorie) in Vermehrung begriffen. Sie bilden an einigen Stellen mehr oder minder beträchtliche Anhäufungen, indem sie zuweilen in mehreren Schichten übereinander gelagert sind. Unter ihnen sind auch Elemente mit zwei Kernen zu constatiren. Die kleineren Zellen mit den intensiv gefärbten Kernen bleiben unverändert. Ebenfalls an der Innenfläche der Schalenhaut und vornehmlich an deren Faltungsstellen werden vereinzelte Riesenzellen beobachtet.

Am 14. Tage der Versuchsanstellung ist an der implantirten Schalenhaut eine Schicht jungen Bindegewebes zu beobachten. Die Aussenfläche der Schalenhaut ist überall mit dem umgebenden Bindegewebe verwachsen. An der Innenfläche derselben zeigen die SCHÜLLER-

schen Zellen (der ersten Kategorie) mit den hellen Kernen eine ein- und mehrschichtige Wucherung. Fig. 5 stellt ein Beispiel solcher Zellwucherungen (b) an den einander zugekehrten Innenflächen der Schalenhaut (a) dar. Die Zellen sind mehr oder weniger abgeflacht, die Kerne erscheinen auf Querschnitten gestreckt. Die Grösse der Kerne schwankt zwischen 0,006—0,007 mm. Die klinischen Beobachtungen von SCHÜLLER über die Fähigkeit der zelligen Elemente der Schalenhautinnenfläche progressive Wachsthumsprocesse darzubieten werden also auch auf mikroskopischem Wege bestätigt; es mag aber dabei hervorgehoben werden, dass von den oben erwähnten drei ersten Zellkategorieen nur die Zellen mit den grossen hellen Kernen, resp. die Zellen des Follikularepithels die Fähigkeit behalten, weitere progressive Wachsthumsvorgänge einzugehen. Die cylindrischen Zellen, welche zwar im Eileiter von Hühnern constatirt werden, in der Eiweisshülle aber, resp. an der Innenfläche der Schalenhaut, nicht zu finden sind, scheinen regressiven Umwandlungen rasch anheimzufallen, was auch durch die Anwesenheit von nackten Kernen und von Zerfallsproducten der letzteren im Eiereiweisse angedeutet wird. Da die Zellen des Follikularepithels in die Eileiterhöhle zur Zeit ihrer grössten Vermehrungs- und Wachsthumsfähigkeit gelangen, da sie sich ferner in einem sie umgebenden Nährmedium befinden, so bewahren sie eine Zeit lang ihre Vermehrungsfähigkeit; werden sie dann unter günstigste Ernährungsbedingungen gebracht, wie sie, wie es scheint, die Implantation unter die Haut eines anderen Thieres in der gewählten Form bietet, so können sie sich auch innerhalb gewisser Grenzen beträchtlich vermehren.

Indem wir also die Thatsache der Wucherungsfähigkeit der Zellen des Follikularepithels ausserhalb ihrer normalen Existenzbedingungen feststellen, müssen wir annehmen, dass diese Zellen bei besonderen äusseren Existenzbedingungen einer gewissen Metaplasie fähig sind. Eine solche hypothetische Annahme ist zulässig, erstens auf Grund der oben erwähnten Fähigkeit dieses Epithels, wiederholte Veränderungen seiner äusseren Form während der ganzen Entwicklungsperiode des Eies, inclusive der Periode der regressiven Umwandlungen im Follikel nach seiner Entleerung, darzubieten, und zweitens auf Grund der Beobachtungen von LEUCKART [1]) über die Fähigkeit der epithelialen Elemente des Genital-

---

[1]) LEUCKART, Artikel „Zeugung“, Handwörterbuch der Physiologie Bd. IV 1853 p. 872. „Durch die Bildung neuer Elemente verdicken sich alle die einzelnen Gewebsschichten, die in den Leitungsapparaten vorkommen. Am auffallendsten finde ich (bei Sperlingen) diese Veränderungen in den weiblichen Eileitern, die vor der Brunst ein einfaches Pflasterepithelium besitzen, späterhin aber dasselbe verlieren, um es durch ein neues Epithelium mit cylindrischen Flimmerzellen und zahlreichen Drüschen für die Absonderung des Eiweiss und der Kalkschale zu ersetzen . . .“

tractus mancher Vogelspecies eine Metaplasie darzubieten im Zusammenhange mit den physiologischen Vorgängen, welche im Organismus der Vögel vor sich gehen.

Zum Schlusse möchte ich die angenehme Pflicht erfüllen, Herrn Professor Ziegler sowohl für die Wahl des Themas, als auch für die freundliche Unterstützung bei der Ausführung der vorliegenden Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

XV.

Ueber die Gewebsveränderungen bei der Heilung von Knochenfracturen.

Eine vergleichende pathologisch-anatomische Studie.

Von

Dr. med. Akira Fujinami,
aus Japan.

Aus dem pathologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

Hierzu Tafel XVII und 13 Figuren im Text.

I.

Bei den Untersuchungen über die Heilung von Knochenfracturen, über deren Ergebniss ich in Nachstehendem berichte, verfolgte ich einen doppelten Zweck. Zunächst suchte ich durch Benutzung verschiedener Versuchsthiere festzustellen, welche Unterschiede der Verlauf der Fracturheilung bei Repräsentanten verschiedener Klassen der Wirbelthiere zeigt. Des Weiteren suchte ich durch einen Vergleich der histologischen Veränderungen bei den verschiedenen Thierspecies, dem Verständniss der ferneren Vorgänge, welche sich bei der Bildung neuen Knorpel- und Osteoidgewebes sowie auch gewöhnlichen Bindegewebes abspielen, näher zu kommen. Hierbei richtete ich meine besondere Aufmerksamkeit auch auf die metaplastischen Vorgänge, welche sich bei der Ueberführung einer Bindesubstanzformation in eine andere abspielen.

Die künstliche Fractur habe ich hauptsächlich am Röhrenknochen, entweder am Ober- oder Unterschenkel, bei Vögeln am Flügelknochen, herbeigeführt. Bei Säugethieren habe ich auch an der Rippe und am Schwanz experimentirt. Bei kleineren Thieren, z. B. Mäusen,

war es manchmal unmöglich, einen gut fixirenden und zugleich nicht zu stark drückenden Verband anzulegen; die grösseren Säugethiere, wie Hunde, Meerschweinchen und Kaninchen, habe ich in mehreren Fällen mit einem Verband versehen, wodurch ich einerseits eine zu starke Callusbildung vermeiden, andrerseits Material zum Vergleich von Fällen mit und ohne Verband gewinnen wollte. Die Fractur wurde bei allen Thieren streng subcutan vorgenommen und die Thiere gut mit Futter versehen. Ueber das Detail der Behandlung einzelner Thiere werde ich später sprechen, sowie über die Jahreszeit, welche bei gewissen Thierspecies einen Einfluss auf die Regeneration ausübt. Nebenbei unternahm ich einen Versuch der Transplantation von Knochengewebe in ein anderes Gewebe (Muskelgewebe), wobei ich besonders die feineren histologischen Verhältnisse zu verfolgen beabsichtigte.

Das Versuchsthier wurde jeweilen nach abgelaufener Frist möglichst rasch getödtet; der vorsichtig sammt den Weichtheilen herausgenommene Knochen (bei kleinen Thieren ein ganzes Glied) wurde fast ausschliesslich mit Formalin fixirt, da ich dieses Fixirungsmittel dazu am geeignetsten finde; ausserdem habe ich auch FLEMMING'sche Lösung benutzt, wenn ich eine specielle Fixation für nöthig hielt, z. B. für die Fixation von Kerntheilungsfiguren. Nach genügender Härtung (nach der allgemein gebräuchlichen Methode) des Materials habe ich bei einigen Präparaten die ganze Callusmasse, wenn diese noch jung, d. h. noch weich war, sorgfältig vom Knochenschaft abgelöst und sie ohne Entkalkung weiter behandelt. Diese Untersuchungsweise ermöglichte es, möglichst geschonte Präparate zu untersuchen und zugleich mit den entkalkten zu vergleichen. Das etwaige Vorkommen von Kalksalzen im Gewebe kann dadurch gut constatirt werden. Die sonstigen Präparate wurden alle in eine Entkalkungsflüssigkeit eingelegt, besonders wenn das Präparat von kleinen Thieren herstammte und das topographische Verhalten des Gewebes in der Callusmasse untersucht werden sollte. Als Entkalkungsflüssigkeit habe ich Phloroglucin mit Salpetersäure (nach HAUG [1])) oder noch häufiger Formalin mit Salpetersäure (4 % Formalinlösung 10 : concentrirter Salpetersäure 1) [2]) nach VON KAHLDEN gebraucht. Ich ziehe diese beiden Entkalkungsmittel entschieden den anderen vor und finde sie vorzüglich, weil die Präparate dadurch so gut wie gar nicht

---

1) HAUG, Ueber eine neue Modification der Phloroglucinentkalkungsmethode, Centralblatt für allgemeine Pathologie und path. Anatomie Bd. II 1891 p. 193.

2) Für die Verwendung dieser ausgezeichneten Entkalkungsflüssigkeit bin ich meinem Landsmann Herrn Prof. Dr. KIMURA zu Dank verpflichtet, da mir diese Flüssigkeit durch ihn bekannt wurde, und ich zum Theil das von ihm selbst zubereitete Material benutzen konnte (KIMURA, Histologische Untersuchungen über Knochenatrophie und deren Folgen, Coxa vara, Ostitis und Arthritis deformans, Ziegler's Beiträge Bd. XXVII 1900 p. 225).

geschädigt werden und sich sehr schnell entkalken lassen. Zur Einbettung benutzte ich Celloidin und nur selten Paraffin; letzteres liefert dünnere Präparate, giebt aber dem dadurch gewonnenen Bild ein etwas geschrumpftes Aussehen. Durch das Schneiden mit dem Gefriermikrotom nach der Celloidineinbettung konnte ich oft sehr gute Schnitte erhalten. Ich habe die Schnitte zuweilen ohne Färbung, entweder in Wasser oder in Glycerin, je nach dem Bedürfniss, untersucht.

Zur Färbung habe ich Hämatoxylin-Eosin, Hämatoxylin-Pikrokarmin, Safranin, BIONDI'sche Lösung, Methylenblau, Methylgrün, Thionin (concentrirte wässerige Lösung) und HANSEN'sche Färbeflüssigkeit gebraucht; die beiden letzten erwiesen sich für meine Untersuchung sehr günstig, besonders vortheilhaft war die HANSEN'sche Färbeflüssigkeit für die Untersuchung der osteoiden Grundsubstanz. Manchmal erzielte ich sehr schöne und entscheidende Präparate durch Vorfärbung mit Hämatoxylin (Ueberfärbung!) und der Reihe nach folgende Färbungen durch HANSEN'sche Färbeflüssigkeit, Thionin (concentrirte wässerige Lösung, wenige Secunden) und dann nochmals HANSEN'sche Färbeflüssigkeit (wenige Secunden). Diese Methode eignet sich besonders für das Callusgewebe mit Knorpel.

Die vorliegenden Untersuchungen, die noch weiter fortgesetzt werden sollen, sind auf Anregung und unter Anleitung von Prof. ZIEGLER in dem pathologischen Institut der Universität Freiburg i. Br. ausgeführt worden. Wegen meiner beschleunigten Rückreise bin ich nicht in der Lage, hier die Ergebnisse der mir vorgelegten Fragen mit der gewünschten Ausführlichkeit beschreiben zu können, sondern muss mich begnügen, mich auf eine kurze Schilderung der wichtigeren Thatsachen zu beschränken.

An dieser Stelle spreche ich meinem hochverehrten Lehrer Herrn Geheimrath Prof. Dr. ZIEGLER meinen innigsten Dank aus für die Anregung zu vorliegender Arbeit sowie für seine freundliche, stets bereitwillige Unterstützung und das warme Interesse, das er mir in meinem Studium entgegenbrachte.

II.

Zunächst gebe ich in gedrängter Kürze eine Uebersicht über die Ergebnisse meiner Untersuchungen. Es wird hier die Aufgabe sein, zu zeigen, wie die Gewebsveränderungen sich bei verschiedenen Thieren vollziehen und wie sie gegeneinander variiren. Auf die Protokollirung einzelner Untersuchungen verzichte ich; ich begnüge mich mit der Schilderung der bei verschiedenen Thierspecies erhobenen wichtigsten Befunde.

A. Heilung von Knochenbrüchen bei Säugethieren.

1. Heilung von Knochenbrüchen bei der Hausmaus.

Aus äusseren Gründen standen mir die Mäuse in besonders reichlicher Anzahl zur Verfügung, und ich fand an ihnen ein sehr dankbares Object.

Zeit des Experimentes: October bis Januar.

Untersuchungsmaterial: a) Unterschenkel 20, 24 Stunden, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 18, 20, 24, 25, 30, 40, 50 Tage nach der künstlichen Fractur; von der gleichen Versuchszeit habe ich immer mehr als einen Fall gehabt (1—7 Fälle).

b) Rippe 24 Stunden, 4, 6, 7, 9, 18, 20, 30 Tage.

Die Thiere waren alle erwachsen.

Zum Vergleiche wurde die Untersuchung des gesunden, symmetrisch gelegenen Knochens nicht versäumt.

Die Gewebsveränderungen am Periost: Die erste Wucherung der Periostzellen konnte ich an einigen günstigen Präparaten schon nach 20 Stunden beobachten; sie beginnt nahe an dem Bruchende und stellt einige Schichten spindelförmiger Zellen in einer kleinen Ausdehnung dar, innerhalb welcher Karyomitosen nachweisbar sind. In einigen Präparaten fand ich auch eine leichte Wucherung der Bindegewebszellen des benachbarten Perimysiums.

Die Wucherung der Periostalzellen wird mit der Zeit (2 Tage) immer stärker und kann sich continuirlich in diejenige des Perimysiums fortsetzen. Bald sind zwei Schichten ziemlich deutlich zu unterscheiden; die innere besteht aus mehreren Reihen rundlicher oder bauchig-spindeliger, dicht gedrängter Zellen, welche grosse blasige, meist ovale, mit ein bis zwei oder mehreren Kernkörperchen versehene Kerne haben. Die äussere Schicht, welche sich aus mehreren Lagen langer, spindelförmiger Zellen zusammensetzt, geht ohne scharfe Grenze in's gewucherte parosteale Bindegewebe über. Diese Periostzellenwucherung findet sich in einer ziemlich grossen Ausdehnung, manchmal bis zur Epiphyse. In älteren Stadien sind neugebildete Blutcapillaren im gewucherten Periost, besonders an der Grenze beider Schichten, deutlich ausgeprägt bemerkbar. Am 3. bis 5. Tage lässt sich in einigen Präparaten das Auftreten einer durch Fuchsin roth färbbaren Intercellularsubstanz innerhalb der inneren Schicht zwischen einzelnen Zellen nachweisen. Bald wird sodann das Bild durch das deutliche Sichtbarwerden von Knorpelgewebe complicirt. Bei einem jungen wachsenden Individuum habe ich dasselbe schon am Ende des 4. Tages gesehen; gewöhnlich kommt ein deutliches Knorpelgewebe erst nach etwa 5 Tagen zum Vorschein. Zuerst treten blasige Zellen auf mit hyaliner Grundsubstanz, welche blauviolett durch Hämatoxylin, dunkelblau durch

Thionin und blassroth durch HANSEN'sche Flüssigkeit gefärbt wird und dadurch inmitten der gewucherten inneren Periostschicht scharf in's Auge fällt. Die Grösse und der Sitz des neugebildeten Knorpelgewebes sind nicht immer gleich, sondern verschieden, je nach dem Individuum. Im allerersten Anfang sind die Zellen in der gewucherten Periostschicht blasig vergrössert und erst etwas später zeigt sich die typische hyaline Grundsubstanz. Solches ausgeprägtes Knorpelgewebe kommt mehr oder weniger abgegrenzt dicht am Knochen zum Vorschein und zwar nahe an dem Bruchende (durchschnittlich 0,5—1,2 mm entfernt von dem Bruchende beginnend).

Bald entwickelt sich das Knorpelgewebe, nur an einer Seite (Fig. 2 e), bald aber rings um den Knochen herum (Fig. 1 c), zuweilen mehr gleichmässig, in den meisten Fällen jedoch herdweise in einzelnen dem Knochen aufgelagerten Buckeln. Gewöhnlich ist der Knorpel am deutlichsten und ausgedehntesten an dem Orte gebildet, wo die periostale Wucherung am stärksten ist. Damit ist aber nicht gemeint, dass die Entwicklung des Knorpelgewebes bei stärkerer Periostwucherung immer nöthig sei; es giebt auch Fälle, bei welchen trotz starker Periostwucherung nur eine sehr geringfügige Knorpelbildung stattfindet.

In der eben geschilderten Weise wächst das Knorpelgewebe combinirt mit fortschreitender Wucherung des Periostes. Solche Bilder zeigen Präparate von 5, 6, 7, 8 Tagen und später. Bald bemerkt man jedoch, dass im Vergleich zum anfänglichen Stadium das Verhältniss des zelligen Bindegewebes zum neugebildeten Knorpelgewebe immer mehr ein umgekehrtes wird, d. h. die bindegewebige Wucherung im peri- und paraostalen Gewebe schreitet nicht mehr so sehr fort, während das Knorpelgewebe auf Kosten des zelligen Bindegewebes eine unverhältnissmässig grosse Ausdehnung erreicht. Bei meinen Experimenten sah ich das Knorpelgewebe durchschnittlich nach 10 Tagen am ausgeprägtesten und in grösster Ausdehnung entwickelt (Fig. 1 u. 2), die Kapseln der Knorpelzellen sind um die meisten Zellen deutlich ausgebildet. Zu gleicher Zeit ist die ganze Callusmasse am voluminösesten und grenzt sich immer schärfer von ihrer Umgebung ab. Damit will ich nicht sagen, dass von dieser Zeit an die Neubildung von Knorpelgewebe vollständig aufhöre; dieselbe kommt immer noch am äusseren Theile des Callus vor, wo das Gewebe noch sehr zellreich ist, aber nur in sehr geringer Ausdehnung. Bald hört indessen die Neubildung von Knorpel auf; nach 15—16 Tagen sah ich keine solche mehr.

Schon nach 10 Tagen, wo das Knorpelgewebe im Vergleich zu den anderen Geweben am ausgedehntesten vorhanden ist, kommt noch ein anderes Gewebe deutlich zum Vorschein, nämlich das osteoide Gewebe. Als osteoides oder „pro-osteales Gewebe" benenne ich hier ein solches Gewebe, welches aus Zellen und einer sie einschliessenden, deutlich ausgeprägten Grundsubstanz besteht, die sich optisch und chemisch wie

die Knochensubstanz verhält und durch Aufnahme von Kalksalzen in wahres Knochengewebe sich umbilden kann. Die Bildung des osteoiden Gewebes kann durch das Auftreten einer durch Fuchsin roth färbbaren fibrillären Intercellarsubstanz eingeleitet werden, welche mit dem alten Knochengewebe in Verbindung steht. Es kann aber auch osteoide Substanz aus Knorpel entstehen und es ist der letztgenannte Entstehungsmodus bei der Maus der häufigere (Fig. 1d).

Die Umwandlung von Knorpelgewebe in osteoides Gewebe habe ich deutlich schon in Präparaten von 7 Tagen erkennen können; eine Andeutung davon war auch schon vorher wahrnehmbar.

Die Veränderung im Knorpelgewebe beginnt bald in der direct dem Knochen anliegenden Schicht (Fig. 1d), bald in der äusseren Zone des knorpeligen Callus oder kommt zu gleicher Zeit auf beiden Seiten vor. Die erste Entstehungsweise ist die häufigste.

Etwa von dem 12.—13.—14. Tage an beginnt das osteoide Gewebe dem Knorpelgewebe gegenüber zu überwiegen. In manchen Präparaten von 14—15 Tagen sah ich die Callusmasse zum grössten Theil schon in osteoides Gewebe umgewandelt, während das Knorpelgewebe nur in den mittleren Partieen noch erhalten war. In diesem Stadium beobachtete ich in mehr als einem Präparate das Verschmelzen der knorpeligen Callusmassen beider Fragmente. Zwischen den Bruchenden beider Theile bleibt der Knorpel am längsten erhalten.

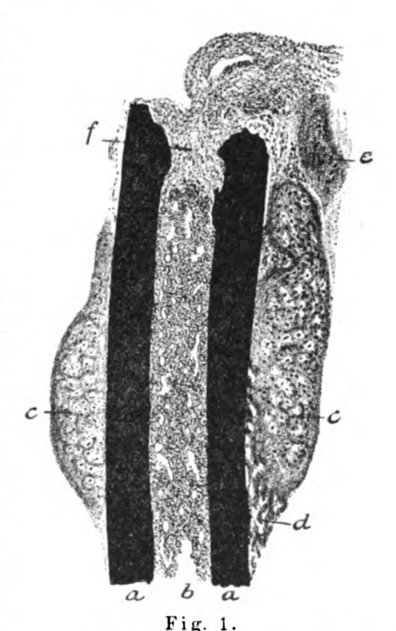


Fig. 1.
Maus, Tibia, 10 Tage nach der Fractur. Oberes Fragment. *a* Knochenschaft; *b* lymphoides Knochenmark; *c* periostales Knorpelgewebe; *d* osteoides Gewebe; *e* Knorpelgewebe vom anderen Fragmente; *f* zellig-fibröses Gewebe am Bruchende. (SEIBERT, Oc. I Obj. 00.)

Mit der Umwandlung des Knorpels in osteoides Gewebe beginnt auch das Mark im periostalen Callus zu erscheinen, vorbereitet durch die Auflösung des Knorpels und durch das Auftreten neuer Blutgefässe. Die Bildung der osteoiden Substanz und die des Markgewebes gehn immer Hand in Hand. Dieses Verhältniss kann man schon im Anfangsstadium der osteoiden Gewebsbildung wahrnehmen, wenn letztere noch in sehr kleiner Ausdehnung auftritt, z. B. deutlich nachweisbar schon nach 8—9 Tagen, viel deutlicher ausgeprägt nach 14—15 Tage. Die Neubildung des osteoiden Gewebes schreitet zugleich mit der Ausbildung von Markgewebe auf Kosten des Knorpelgewebes fort, sodass nach

23—24 Tagen an Stelle des Knorpels grösstentheils osteoides Gewebe getreten ist.

Knorpelgewebe ist nur noch da vorhanden, wo beide Fragmente an einander stossen. Die Callusmasse ist in dieser Zeit verkleinert und ziemlich scharf abgegrenzt, indem die Zellenwucherung des umgebenden Gewebes immer undeutlicher wird.

Die weitere Entwicklung des periostalen Callus am Röhrenknochen der Mäuse besteht darin, dass das osteoide Gewebe sich immer mehr vergrössert und der Knorpel ganz verschwindet, doch sah ich in mehreren Fällen noch am 25. Tage Inseln von Knorpelgewebe, z. B. inmitten einzelner osteoider Balken oder dicht am Bruchende, besonders des unteren Fragmentes, oder an der Uebergangsstelle des Callus des unteren Fragmentes der Tibia in denjenigen der Fibula; endlich an solchen Stellen, wo die Callusmasse beider Fragmente an der hinteren Seite der Tibia sich vereinigt hatte. In diesem Stadium tritt die allmähliche Umwandlung des Lymphoidmarkes in Fettmark ein. Nach 30 Tagen ist die osteoide Callusmasse der beiden Fragmente fest vereinigt, Knorpel ist nicht mehr vorhanden.

Der Inhalt der Markräume des Callus ist theils lymphoides Mark, theils Fettmark; letzteres zeigt sich einige Tage später (nach 35—40 Tagen) an den meisten Orten in typischer Weise. Nach 30—40 Tagen ist das Callusgewebe in grosser Ausdehnung kalkhaltig und nach 50 Tagen haben wir den harten knöchernen Callus vor uns.

An der Rippe habe ich immer diesselben Verhältnisse bei der Entwicklung des Gewebes wahrnehmen können; der Callus war aber nicht so ausgedehnt, wie am Unterschenkel. Die Vorgänge schreiten hier etwas langsamer vorwärts, als an den Unterschenkelknochen.

Knochenmarkhöhle und Knochenmark. Die erste und höchst auffallende Erscheinung, die am Knochenmark der Mäuse nach der Knochenfractur auftritt, ist die Umwandlung des Fettmarkes in zelliges Mark (Fig. 1 b). Dieselbe kann mit Sicherheit constatirt werden, wenn man das Knochenmark des fractuirten Knochens mit demjenigen des gesunden, symmetrisch gelegenen vergleicht. Zuerst wird die Knochenmarkhöhle in der Nähe des Bruchendes mit ausgetretenen Blutkörperchen und deren Zerfallsproducten in kleiner Ausdehnung ausgefüllt. Etwas weiter entfernt von diesem Theile tritt besonders im oberen Fragment das „lymphoide“ Mark auf, in welchem das Fett resorbirt wird, während die zelligen Elemente sich stark vermehren. Ich habe diese Veränderung in manchen Fällen schon nach sehr kurzer Zeit auftreten sehen. Die neu erscheinenden Zellen sind hauptsächlich einkernige lymphoide Zellen, nur sehr wenige sind eosinophil. Sehr bemerkenswerth ist es, dass das Knochenmark des oberen Fragmentes (Fig. 2 A b) gewöhnlich viel stärker „lymphoid“ ist, als dasjenige des unteren Fragmentes (Fig. 2 B). Während das obere Fragment sehr

zellenreiches, von Fettzellen fast ganz befreites Knochenmark enthält, zeigt manchmal der Inhalt der Markhöhle des unteren Fragmentes noch ein typisch ausgeprägtes Fettmark. Besonders auffällig war das in einem Präparat vom 11. Tage (Fig. 2).

Dieser Unterschied ist wohl dem verschiedenen Ernährungszustand in beiden Fragmenten zuzuschreiben. Das Knochenmark des oberen Fragmentes wird wohl günstiger ernährt, als dasjenige des unteren.

An den Bruchenden, wo sich anfangs nur eine Zerfallmasse und ausgetretenes Blut befanden, entwickeln sich Bindegewebszellen verschie-

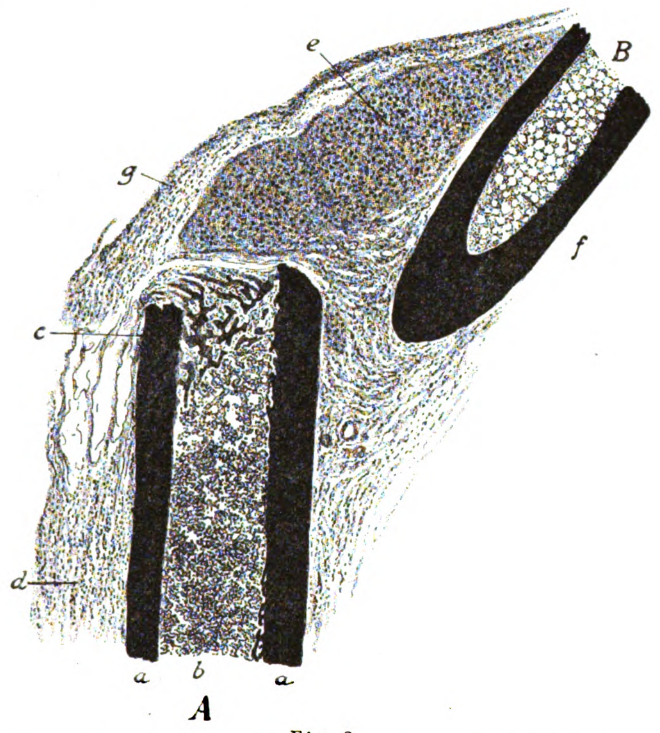


Fig. 2.

Maus, Tibia, 11 Tage nach der Fractur. Ohne Verband behandelt. *A* oberes Fragment; *B* unteres Fragment (schräg getroffen); *a* Knochenschaft; *b* lymphoides Mark; *c* neugebildetes osteoides Gewebe innerhalb des Markgewebes (nahe am Bruchende); *d* gewuchertes Peri- und Parostealgewebe; *e* Knorpelgewebe; *f* Fettmark im unteren Fragmente; *g* gewuchertes parosteales Bindegewebe. (Seibert, Oc. I Obj 00.)

dener Form, und es wird später die ganze Detritusmasse durch Bindegewebe substituirt (Fig. 1f). Das Bild erinnert an die Organisation des Thrombus. Diese Bindegewebswucherung am Bruchende findet zunächst in der Knochenhöhle selbst statt; das von aussen eindringende Bindegewebe kann aber sich später mit dem Bindegewebe in der Knochenhöhle vereinigen. Die Bindegewebswucherung lässt sich schon nach 3—4 Tagen wahrnehmen und wächst immer von der Peripherie

nach innen. Nach 9 bis 12 bis 15 Tagen sieht man in der Nähe des Bruchendes lockeres Bindegewebe, bestehend aus Zellen und Fasern, im ganzen Querschnitt der Markhöhle.

Die Bindegewebswucherung innerhalb der Markhöhle nimmt ihren Ausgang von den bindegewebigen Zellen des Markes, die sich als Stützzellen überall oder um die Blutgefässe herum befinden; dazu kommt dann die Wucherung der inneren Knochenhaut. Diese von den Autoren wenig berücksichtigte, dicht an der innern Knochenfläche liegende Schicht besteht bei Mäusen gewöhnlich aus einer continuirlichen oder discontinuirlichen Reihe spindelförmiger Zellen. Diese letzteren gerathen in Wucherung und spielen bei gewissen Thieren eine wichtige Rolle bei der Callusbildung. Ich habe in manchen Präparaten von Mäusen schon nach 3—4 Tagen den Beginn ihrer Wucherung beobachtet; die rundlichen, bauchig-spindelförmigen Zellen mit grossem. blasigem Kern lassen sich deutlich von den „echten Markzellen“ unterscheiden. Innerhalb dieser Zellenwucherung, die mit der periostalen eine gewisse Aehnlichkeit hat, kommt die Grundsubstanz zwischen einzelnen Zellen allmählich zum Vorschein und es entsteht so das osteoide Gewebe des Markrohrs (Fig. 2 c). Ich habe das osteoide Gewebe schon nach 8—9 Tagen deutlich wahrnehmen können. Wenn aber das Fragment ausschliesslich Fettmark enthält und dasselbe keine lymphoide Umwandlung eingeht, so findet auch keine erhebliche endostale Zellenwucherung statt, und es bildet sich danach selbstverständlich auch kein osteoides Gewebe. Ueberhaupt treten die Zellwucherung und die Bildung des osteoiden Gewebes innerhalb des Markrohrs etwas später und in viel geringerem Maasse zu Tage als im Periost. Die Art und Weise des Auftretens dieses Gewebes variirt ziemlich auffallend; ich habe in einigen Fällen von 12—13 Tagen nichts davon constatiren können, obgleich eine starke zellige Wucherung sich eingestellt hatte. Die Betheiligung des Markgewebes an der Bildung des bleibenden Callus ist danach oft geringfügig.

Mit der Ausbildung des Callus verschwindet allmählich die endostale Zellenwucherung in grösserer Ausdehnung; das lymphoid gewordene Knochenmark beginnt sich wieder in Fettmark umzuwandeln. Eine Knorpelbildung innerhalb der Markhöhle ist gewöhnlich nicht zu beobachten. Nur in einem Fall von Rippenfractur (9tägig) sah ich an der Innenfläche des Markrohrs und dicht am Knochen ein Gewebe aus rundlichen Zellen und hyaliner Grundsubstanz: die Zellen sahen morphologisch wie die typischen Knorpelzellen aus. In den anderen Präparaten habe ich ausschliesslich osteoides Gewebe beobachtet. Bei den Rippen ist ein besonderer Unterschied in der Beschaffenheit des Markes an den beiden Fragmenten nicht nachzuweisen. sie enthalten beide zelliges Mark. Die endostale Zellwucherung be-

schränkt sich auf eine sehr kleine Ausdehnung. Die mit Verband (Gyps-, Schienen- und Watteverband) behandelten Individuen lieferten mir keine günstigen Präparate; da der auf die Weichtheile und auch auf den Knochen ausgeübte Druck die Ernährung sehr beeinträchtigte, blieb die Gewebswucherung sehr zurück, ja manchmal zeigten sich an dem Knochen sowie innerhalb der Knochenmarkhöhle Degenerationserscheinungen, z. B. Zerfall der Zellen des Knochenmarks, und es war eine endostale Zellwucherung nicht wahrnehmbar.

2. Heilung von Knochenbrüchen beim Meerschweinchen.

Zeit des Experimentes: November bis März.

Untersuchungsmaterial: Fracturen des Unterschenkels und der Rippen nach Verlauf von 1, 3, 6, 7, 10, 13, 15, 28 Tagen.

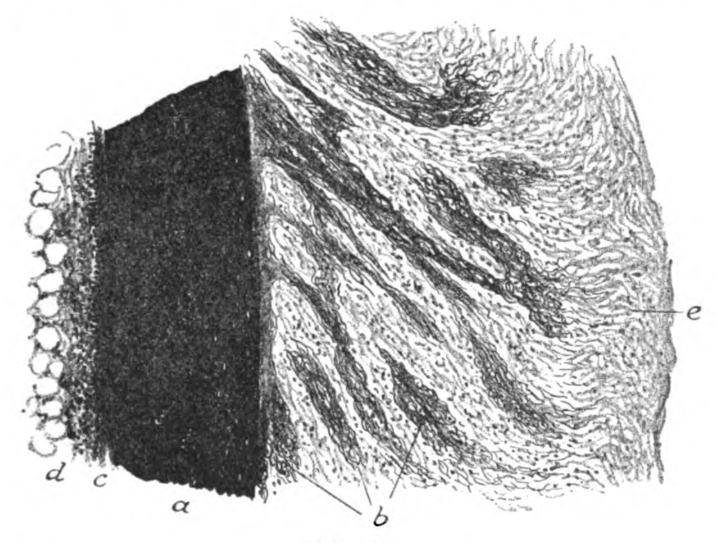


Fig. 3.

Meerschweinchen, Tibia, 15 Tage nach der Fractur. Mit Verband behandelt. *a* Knochenschaft; *b* faseriges, büschelartig ausstrahlendes osteoides Gewebe (periostal); *c* osteoide Substanz mit Osteoblasten an der Innenfläche des Knochens; *d* Markgewebe, nach innen zu ist das Fettmark immer ausgeprägter; *e* zellig-faseriges Bindegewebe (ohne Knorpelgewebe). (Zeiss, Oc. III Obj. AA.)

Bei den meisten Fracturen wurde ein Gypsverband angelegt, nur wenige waren ohne Verband. Das Anlegen des Verbandes verlangsamte und beeinträchtigte die Wucherung der Periostzellen. Das Knorpelgewebe war bei den mit Verband versehenen Individuen sehr mangelhaft entwickelt im Vergleich zu denjenigen ohne Verband. Es trat im Uebrigen nicht so circumscript und buckelig auf wie bei den Mäusen, sondern in mehr diffuser Weise. Falls das Knorpelgewebe nicht stark oder gar nicht entwickelt war, sah ich schon nach 7 Tagen eine aus-

gedehnte Bildung von osteoidem Gewebe sowohl in der gewucherten Periostschicht (Fig. 3 b), als auch in der Knochenmarkhöhle (c). In letzterer tritt das osteoide Gewebe sehr oft nicht nur in der peripheren Schicht, sondern auch in dem ganzen Querschnitt auf. Dennoch kann man immer gut wahrnehmen, dass das osteoide Gewebe von der peripherischen, zuerst bindegewebig gewucherten Schicht ausgegangen ist. An der Rippe kommt die periostale Wucherung ausgedehnter und rascher zum Vorschein, als an dem mit Verband versehenen Unterschenkel. Bei manchen Rippen war absolut keine Knorpelbildung wahrnehmbar, während bei anderen dieselbe in grosser Masse auftrat.

Das Knorpelgewebe bleibt am längsten an denjenigen Stellen, an welchen die Callusmasse beider Fragmente zusammenstösst. Die Umwandlung des Fettmarks in „lymphoides Mark“ war in einem ziemlich frühen Stadium bemerkbar (z. B. schon nach 3 Tagen) und besonders auffallend im oberen Fragment.

Bei Meerschweinchen ist das streifige oder büschelartige Auftreten der faserigen oder fibrillären Grundsubstanz des osteoiden Gewebes (Fig. 3 b) sehr auffallend. Diese faserigen Gebilde sind der normalen Entwicklung der SHARPEY'schen Fasern äusserst ähnlich.

3. Heilung von Knochenbrüchen beim Kaninchen.

Zeit des Experimentes: October bis November.

Untersuchungsmaterial: Fracturen des Unterschenkels und der Rippen nach Verlauf von 2, 5, 6, 10, 14 Tagen.

4. Heilung von Knochenbrüchen beim Hunde.

Zeit des Experimentes: October bis Februar.

Untersuchungsmaterial: Fracturen des Unterschenkels und der Rippen nach Verlauf von 2, 6, 7, 16, 19, 20, 21, 45 Tagen.

Bei diesen beiden am häufigsten zum Studium der Knochenregeneration benützten Thieren kann ich auf eine Schilderung meiner Versuchsergebnisse verzichten, weil ich bei diesen Thierarten denselben Typus wie beim Meerschweinchen vorgefunden habe. Ich werde auf dieses Untersuchungsmaterial bei der Besprechung der feineren histologischen Vorgänge bei der Heilung von Knochenfracturen zurückkommen.

B. Heilung von Knochenbrüchen bei Vögeln.

In den Vögeln fand ich ein sehr geeignetes Material für das Studium der Knochenregeneration, sowohl für gröbere, als auch für feinere Verhältnisse. Ein sehr bemerkenswerther Umstand bei dieser

Thierklasse ist, dass das Thier nach der Knochenfractur den Flügel ganz still hält, sodass der Knochen von starker Bewegung verschont bleibt, besonders dann, wenn die Ulna allein fracturirt ist und der Radius somit als Schiene die Ulna festhält.

Als Untersuchungsmaterial habe ich Tauben, Sperlinge, Zeisige und Hühner benutzt.

1. Heilung von Knochenbrüchen bei der Taube.

Zeit des Experimentes: November bis April.

Untersuchungsmaterial: Fracturen von Vorder- und Oberarmknochen nach Verlauf von 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 14, 17, 20, 25, 30, 40, 50 Tagen. Die Versuchsthiere waren ausser wenigen Exemplaren, welche ich zu einem besonderen Zwecke gebrauchte, meist erwachsen.

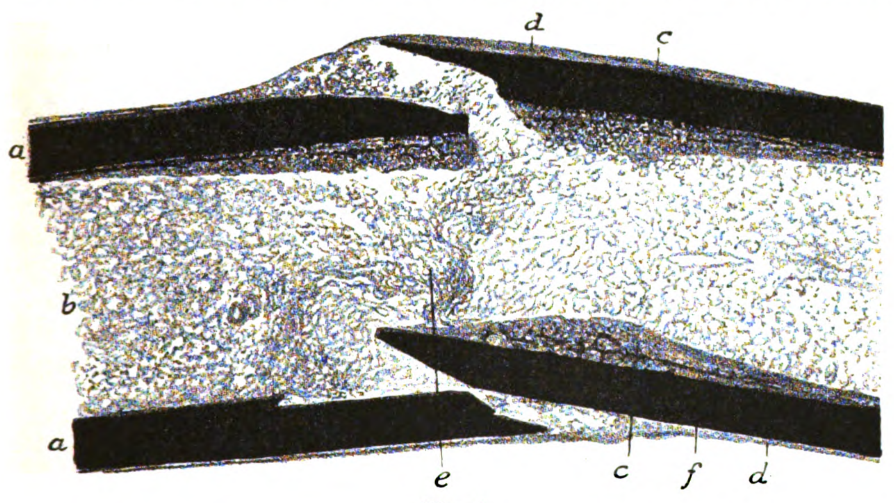


Fig. 4.

Taube, Ulna. 4 Tage nach der Fractur. Links oberes Fragment, rechts unteres Fragment. *a* Knochenschaft; *b* Knochenmark. Das Knochenmark des oberen Fragmentes ist zellreicher, als dasjenige des unteren. *c* gewucherte „innere Knochenhaut“ mit neugebildeten osteoiden Balken (*f*); *d* leicht gewuchertes Periost; *e* Detritusmasse zwischen beiden Fragmenten. (Seibert, Oc. I Obj. 00.)

Die Gewebswucherung tritt bei Tauben sehr rasch und stark zu Tage.

Periost: Die erste Veränderung im Periost wird schon nach 40—48 Stunden wahrnehmbar und beginnt ziemlich entfernt von dem Bruchende; man sieht dem Knochen aufliegend das mehrschichtig gewucherte Periost, welches aus dicht gedrängten, spindelförmigen oder rundlichen Zellen besteht. Die zellige Wucherung des Periosts (Fig. 4d) wird weiterhin immer stärker und schreitet bis in die Nähe des Bruchendes vor. Ehe ein deutliches Knorpelgewebe zum Vorschein kommt, treten schmale, aber ausgeprägte osteoide Balken innerhalb des gewucherten Gewebes zu Tage, besonders an den vom Bruchende ziemlich entfernten

Stellen (sowohl am Oberarm-, als auch am Unterarmknochen schon in 4—5 Tagen deutlich sichtbar). Ein ausgeprägtes Knorpelgewebe tritt erst später auf; nach ungefähr 7 Tagen habe ich in einem Präparate ein deutlich ausgebildetes Knorpelgewebe gesehen. Der Humerus, dessen Fragmente mehr beweglich und mehr dislocirt waren als diejenigen der Ulna, zeigt in dieser Beziehung dasselbe Verhalten. Ein Theil der osteoiden Balken, die direct am Knochen liegen (Fig. 5 e) kann sich also bilden, ohne vorher Knorpelgewebe gewesen zu sein.

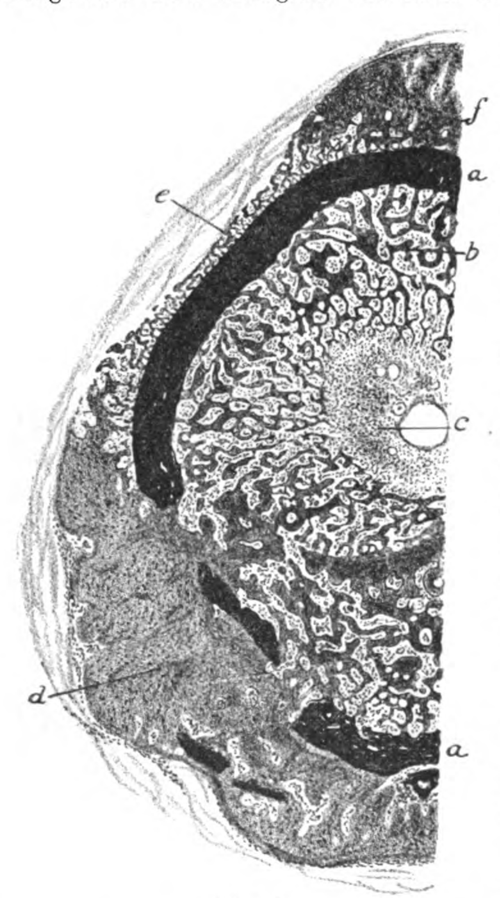


Fig. 5.

Taube, Ulna, 10 Tage nach der Fractur. Querschnitt in der Nähe des Bruchendes (oberes Fragment). *a* Knochenschaft; *b* neugebildete knöcherne und osteoide Balken innerhalb der Markhöhle; *c* Markgewebe; *d* periostales Knorpelgewebe; *e* periostales osteoides Gewebe; *f* Uebergangsstelle des Knorpelgewebes in osteoides Gewebe. (Seibert, Oc. I Obj. 00.)

Das periostale Knorpelgewebe beginnt aber bald mit Schnelligkeit zu wachsen, und zwar in der Richtung nach dem Zwischenraum der beiden Bruchfragmente hin, sodass die beiden Fragmente schliesslich mit einander verbunden werden. Nach 9—10 Tagen, zu welcher Zeit das Knorpelgewebe (Fig. 5 d) sich sehr weit ausdehnt, kann man dieses Verhältniss gut beobachten. Während dieser Zeit zeigt sich der Knorpel im Ganzen als ein noch zusammenhängendes, relativ wenig von Gefässen und Markräumen durchsetztes Gewebe. Indem diese Gefässramification sich aber bald vermehrt, beginnt um dieselbe herum die Bildung der Knochenmarkzellen und der Knochenmarkräume, die mit der Auflösung des Knorpelgewebes Hand in Hand geht. Rings um diese neugebildeten Knochenmarkräume vollzieht sich die Metaplasie des Knorpels in osteoides Gewebe (Fig. 5 f). Wenn die Dislocatio ad axin beider Fragmente ziemlich beträchtlich ist, so wuchert das Knorpelgewebe gewöhnlich stärker, bis endlich eine knorpelige Verbindung beider Fragmente zu Stande gekommen ist. Der Knorpelbildung folgt die Umwandlung in

osteoides Gewebe rasch nach, doch ist in einem Callus von 10—15 Tagen meist noch Knorpel (Fig. 5d) zu sehen, und zwar am häufigsten in der mittleren Partie des Callusgewebes. Der periphere Theil des Knorpelcallus beginnt früher als der mittlere sich in osteoides Gewebe umzuwandeln, was dem ganzen Callus eine schärfe Umgrenzung gegen das nahe liegende Gewebe verleiht und dem Fortschreiten der Callusmasse Einhalt gebietet. Gewöhnlich ist das Knorpelgewebe im Callus des Oberarmknochens ausgedehnter als in dem des Vorderarmknochens, und erhält sich längere Zeit unverändert. Am Humerus findet man wohlgebildetes Knorpelgewebe bis zum 20—25 Tage in einer ziemlich grossen Strecke, besonders im mittleren Theil des Callus, während in derselben Zeit an der Ulna oder am Radius sich nur in der mittleren Partie einiger osteoider Balken noch ein Rest von Knorpelgewebe wahrnehmen lässt. In späteren Stadien ist die Callusmasse im Ganzen an Volumen reducirt und nur auf das Bruchende beschränkt. Nach 30—40 Tagen finden sich sowohl am Humerus, als auch an der Ulna ausgebildete, osteoide Balken, welche schon grösstentheils Fettmark einschliessen. Am Humerus konnte ich in einigen wenigen Fällen in den Osteoidbalken um diese Zeit noch einen sehr geringen Ueberrest von Knorpelgewebe, welches erst durch die Reaction mit Thionin erkennbar war, nachweisen.

Knochenmarkhöhle und Knochenmark: Bei der Taube kann man mit Sicherheit die Existenz einer inneren Knochenhaut erkennen und den Nachweis leisten, dass dieselbe bei der Knochenregeneration eine wichtige Rolle spielt. Die erste Veränderung, welche die Knochenmarkhöhle nach der Knochenfractur zeigt, ist die zellige Umbildung des Fettmarks; dieselbe ist aber nicht so ausgeprägt wie bei den Säugethieren und gewöhnlich nur auf die Nähe der Bruchstelle beschränkt, in der Regel etwas stärker am proximalen Fragment, als am distalen, manchmal indessen ohne besonderen Unterschied. An der dicht an der Innenseite des Röhrenknochens befindlichen Schicht, der „inneren Knochenhaut“, die normalerweise bald deutlich und continuirlich, bald undeutlich und discontinuirlich aus einer oder mehreren Reihen spindelförmiger Zellen besteht, lässt sich schon nach 24 Stunden die beginnende Wucherung durch Kerntheilung wahrnehmen. Die gewucherten Zellen, die theils rundlich, oval, theils leicht spindelig und mit einem grossen, rundlichen oder ovalen Kern versehen sind, übertreffen die Markzellen an Grösse und zeigen der Localität und der Gestalt nach keinen Uebergang zu den Markzellen. Die Wucherung dieser inneren Knochenhaut beginnt in der Nähe des Bruchendes und dehnt sich bald auf eine ziemlich grosse Strecke aus. Nach 2 Tagen sieht man in dieser gewucherten Zellschicht Blutcapillaren sich entwickeln. Osteoide Balken kommen hier viel rascher und ausgedehnter zum Vorschein, als im Periost. Schon nach 3 Tagen sah ich in der Ulna schöne, neugebildete, dünnbalkige Osteoidsubstanz (Fig. 4c) innerhalb

dieser gewucherten inneren Knochenhaut und zwar ziemlich weit ausgedehnt. In diesem Stadium beträgt die Dicke der gewucherten inneren Knochenhaut durchschnittlich etwa 3 mm und ist deutlich von der inneren Zone des Markgewebes, wo die eigentlichen Markzellen liegen, abgegrenzt. Im Humerus, der kein Markgewebe enthält, findet ebenso eine Wucherung der inneren Knochenhaut, sowie Bildung osteoider Substanz, statt. Diese endostale Gewebswucherung vergrössert sich allmählich nach dem Bruchende zu (Fig. 5 b), während an den weit davon entfernten Stellen die einmal stark aufgetretenen osteoiden Balken unter Zellproliferation nach und nach wieder verschwinden. In 9—10 Tagen wird der ganze Querschnitt der Markhöhle in der Nähe des Bruchendes durch die gewucherte Gewebsmasse mit den darin eingebetteten osteoiden Balken (Fig. 5 b) beinahe verschlossen. Der centrale Theil der Markhöhle bleibt am längsten ohne osteoide Balken. In späteren Stadien beschränkt sich der osteoide Callus innerhalb der Knochenmarkhöhle nur auf das Bruchende und seine nächste Umgebung, während die überflüssig gewucherten Theile sich wieder gänzlich zurückbilden. Knorpelgewebe entwickelt sich in der Markhöhle selbst nicht; hier bilden die Zellen immer direct osteoides Gewebe. Wenn das Gewebe aber über die Bruchenden hinaus wächst, so kommt später Knorpelgewebe zum Vorschein, das gewöhnlich einen Theil des sogenannten „intermediären“ Callus bildet.

2. Heilung von Knochenbrüchen bei dem Sperling.

Wegen Zartheit der Thiere und aus äusseren Gründen hatte ich unter den zahlreichen Experimenten nur wenige brauchbare Fälle:

Zeit des Experimentes: December.

Untersuchungsmaterial: Subcutane Fractur des Vorderarmknochens nach 23 und 30 Stunden und nach 2, 3, 6 und 10 Tagen.

Der Verlauf der Callusbildung zeigt im Ganzen ein und dasselbe Verhalten wie bei den Tauben. Das Periost wuchert ziemlich langsam. Die Bindegewebszellen des umgebenden Perimysiums nehmen manchmal energisch an der Wucherung theil. Gewöhnlich lässt sich eine zusammenhängende, scharf begrenzte Periostzellenwucherung nicht erkennen; es häufen sich dicht gedrängte, ovale oder spindelige Zellen stellenweise an der Knochencorticalis an und setzen sich in das Perimysium fort. Das osteoide Gewebe im Periost tritt relativ spät auf. Ich konnte es bei einem 6 tägigen Fall nur in ganz minimaler Andeutung erst nach langem Suchen herausfinden. Auch keine deutliche Knorpelbildung im Periost findet sich in diesem Stadium; nur an einer einzigen Stelle sieht die Grundsubstanz zwischen den gewucherten, verschieden gestalteten Zellen der peri- und parostalen Schicht einigermaassen hyalin aus, und es ist dies ohne Zweifel der erste Anfang zur periostalen Knorpelbildung. Mit erstaunlicher Schnelligkeit wuchert alsdann aber

dieses Knorpelgewebe weiter und wächst bald zum ausgebildeten und vollkommen charakteristischen Gewebe aus, so dass schon 9—10 Tage nach der Fractur sich die ausgeprägteste Knorpelbildung im Periost der Fragmente, besonders dicht an den Bruchenden, wahrnehmen lässt. Letztere werden in diesem Stadium von dem gewucherten Knorpelgewebe vollkommen umhüllt.

Schon nach 30 Stunden sah ich eine mehr oder weniger ausgeprägte lymphoide Umbildung des Markes, die gewöhnlich etwas entfernt von der Bruchstelle anfängt. Nach 2 Tagen konnte ich in einem Fall, bei dem keine starke Blutung die Wucherung des Gewebes beeinträchtigte, eine Wucherung bindegewebiger Zellen an der „inneren Knochenhaut" wahrnehmen, die bei Tauben in so prägnanter Weise zu sehen ist. Etwas abweichend von den Befunden bei Tauben stellt sich bei Spatzen die bindegewebig zellige Wucherung gerade an der Bruchstelle relativ stärker ein, sodass sie sich beinahe über den ganzen Querschnitt der Markhöhle erstreckt. Anfangs ist die zellige Anordnung hier nicht so dicht, wie an der gewucherten inneren Knochenhaut, sondern bildet mehr ein Netzwerk. In günstigen Präparaten konnte ich das Auftreten der osteoiden Substanz im allerersten Anfang in der gewucherten inneren Knochenhaut, nahe der Bruchstelle beobachten. Die osteoiden Balken kommen an der erwähnten fibrösen Stelle innerhalb der Markhöhle, und zwar zuerst am Bruchende, zum Vorschein, während zugleich die Bindegewebszellen sich beständig vermehren. Die osteoiden Balken verbreiten sich bald im ganzen Querschnitt der Knochenmarkhöhle, aber gewöhnlich nur auf eine kurze Strecke. 6 Tage nach der Fractur war es mir möglich, in einem Falle ganz deutlich dieses Verhalten wahrzunehmen. Die osteoiden Balken in der Knochenmarkhöhle vermehren und verdicken sich immer mehr.

Die characteristische Beschaffenheit des periostalen Knorpelgewebes und dessen Umwandlung in osteoides Gewebe, die Entstehung der Markräume und die Herkunft der Markzellen, die weiteren Schicksale des Callus u. s. w. gleichen denjenigen des Taubencallus, sodass ich darüber weiter nichts zu bemerken brauche.

3. Heilung von Knochenbrüchen beim Zeisig.

Zeit des Experimentes: November.

Untersuchungsmaterial: 4tägige Fractur des Vorderarmknochens. Ein einziger Fall, den ich untersucht habe, zeigte dasselbe Verhalten des Callus wie bei Sperlingen.

4. Heilung von Knochenbrüchen beim Huhn.

Zeit des Experimentes: Januar.

Untersuchungsmaterial: 2, 7, 8, 12 tägige Fractur des Vorder- und Oberarmknochens; 7 tägige Fractur des Ober- und Unterschenkels. Im Ganzen zeigt die Gewebswucherung an dem Humerus und an der Ulna ein gleiches Verhalten wie bei den Tauben, sodass ich auf die genauere Beschreibung verzichten kann. Nur einen Befund möchte ich hier erwähnen: Bei einem Fall von Unterschenkelfractur mit Verband war die Periostwucherung sehr unvollkommen, und es trat die Knorpelbildung mangelhaft und erst spät auf.

C. Heilung von Knochenbrüchen bei Reptilien.

Bei kaltblütigen Thieren zeigt die Knochenregeneration ein von der Knochenregeneration bei Warmblütern sehr abweichendes Bild. Ich werde auf eine nähere Schilderung der Callusbildung besonders bei Eidechsen und Tritonen eingehen.

1. Heilung von Knochenbrüchen bei Eidechsen.

Zeit des Experimentes: Ende April bis Juli.

Untersuchungsmaterial: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 11, 13, 15, 18, 21, 25, 30, 33, 35, 37, 43, 46, 50 Tage alte Fracturen des linken oder rechten Oberschenkels. Die Thiere werden gut gefüttert und waren gefrässig.

Eine leichtgradige bindegewebige Zellwucherung in der Nähe der Bruchstelle beobachtete ich schon nach kurzer Zeit (2—3 Tagen), während die periostale Wucherung sich um diese Zeit noch nicht eingestellt hatte; letztere kommt erst viel später zum Vorschein. In einem 10 bis 11 tägigen Präparate nahm ich in gewisser Entfernung von dem Bruchende eine ganz leichte Zellwucherung im Periost wahr. Dieselbe ist aber nicht continuirlich und besteht nur aus 2—3 Reihen dicht zusammengedrängter, rundlicher oder polymorpher, mit blasigem Kern versehener Zellen. Eine Intercellularsubstaz lässt sich noch nicht erkennen. Die parostale Bindegewebswucherung und die Zelleninfiltration variiren in ihrer Stärke, erstens je nach dem allgemeinen Ernährungszustand, zweitens je nach den localen Lebensbedingungen. In einem Fall von 13 Tagen konnte ich eine ausgedehnte Bindegewebswucherung sehen. Nach 15 Tagen findet in vielen Fällen schon eine deutlich ausgeprägte zellige Periostwucherung statt, besonders in der Cambiumschicht, daneben sieht man leicht wuchernde, spindelförmige Zellen im Parostalgewebe. In diesem Stadium dehnt sich die periostale Zell-

wucherung bis nahe an das Bruchende aus. Stellenweise treten innerhalb dieser Schicht eine hyaline Grundsubstanz sowie eine osteoide Zwischensubstanz auf, jedoch nur in sehr unbedeutender Menge. Die Differenzirung des Gewebes zeigt sich gewöhnlich in einer mehr diffusen Weise. Die periostale Zellwucherung nimmt weiterhin immer mehr zu (18, 21, 25 Tage), und es lassen sich nunmehr zwei Schichten darin mit einer gewissen Deutlichkeit unterscheiden: eine innere Schicht, bestehend aus dicht gedrängten rundlichen Zellen, und eine äussere Schicht aus langspindeligen Zellen. Die Abgrenzung beider Schichten ist keine scharfe. Das Auftreten der hyalinen und der osteoiden Grundsubstanz wird in der inneren Schicht jetzt deutlicher, verbunden mit der fortschreitenden Zellwucherung (25—30 Tage). Nunmehr tritt eine allmähliche Verdichtung der osteoiden Substanz am Knochenrand ein. In späteren Stadien (30 Tage) sind Lacunen mit Riesenzellen sowohl am Bruchende, als auch an dem Knochenschaft (jedoch viel weniger) wahrzunehmen, wie bei Tritonen (siehe das andere Kapitel), aber beträchtlich weniger als bei diesen letzteren. In 34—37 tägigen Präparaten fällt ein deutliches Zumvorscheinkommen einer hyalinen Zwischensubstanz ins Auge, doch ist sie nur undeutlich von den zellig-faserigen Partieen abgegrenzt, welche am Knochenschaft und zwar nahe am Bruchende localisirt sind. In einem noch späteren Stadium (nach 37—43—46 Tagen) nimmt dieses Gewebe den Charakter des ausgeprägten Knorpelgewebes (Fig. 6d) oder „proostalen“ Gewebes an; es ist eine feinere Farbendifferenz in der hyalinen Grundsubstanz deutlich sichtbar (allmähliches Rothwerden durch Fuchsinfärbung). Nach und nach geht das knorpelige Gewebe in osteoides über; die Zwischenstufe zwischen den beiden Geweben ist sehr deutlich. Wenn die bindegewebige Zellproliferation in der Periostschicht eine gewisse Grösse erreicht hat, so sieht man in einer geringen Anzahl an Zellen eine eigenthümliche Formveränderung vor sich gehen: Verschmälerung, zackige Gestaltung, Vacuolisirung, besonders in der dicht gedrängten Zellenschicht. Die Bedeutung dieser Zellveränderung wird erst dann klar, wenn man das Bild mit einem ähnlichen von anderen Thierarten vergleicht, bei welchen solche Zellveränderungen immer von der Entwicklung der osteoiden Substanz begleitet sind und zur Bildung der späteren Knochenmarkräume dienten. Ich glaube darum das Bild in der Weise auffassen zu dürfen, dass es sich um eine Andeutung der gleichen Veränderung handelt, bei welcher jedoch eine deutlichere Entwicklung von osteoider Substanz fehlt. Die Zellen im knorpeligen Gewebe werden immer grösser und zeigen immer deutlicher ihre rundliche Gestalt, sodass ein typisches Knorpelgewebe entsteht, jedoch in einer bedeutend kleineren Ausdehnung (Fig. 6d) im Vergleich zu dem Befund bei Säugethieren. Die Grenze dieses Gewebes gegen die Umgebung tritt mehr oder weniger scharf hervor, während die dem Knochen auflagernden Theile allmählich in eine

Schicht osteoiden Gewebes (Fig. 6c) übergehen. Diese Umwandlung ist aber in den einzelnen Fällen an den einzelnen Stellen verschieden ausgesprochen und kann auch lange ausbleiben.

Das Knochenmark zeigte in allen Präparaten immer zellige Beschaffenheit mit nur wenigen Fettzellen. Eine besondere Vermehrung der zelligen Elemente nach der erfolgten Fractur, oder eine abweichende Beschaffenheit des Knochenmarks der beiden Fragmente ist bei den Eid-

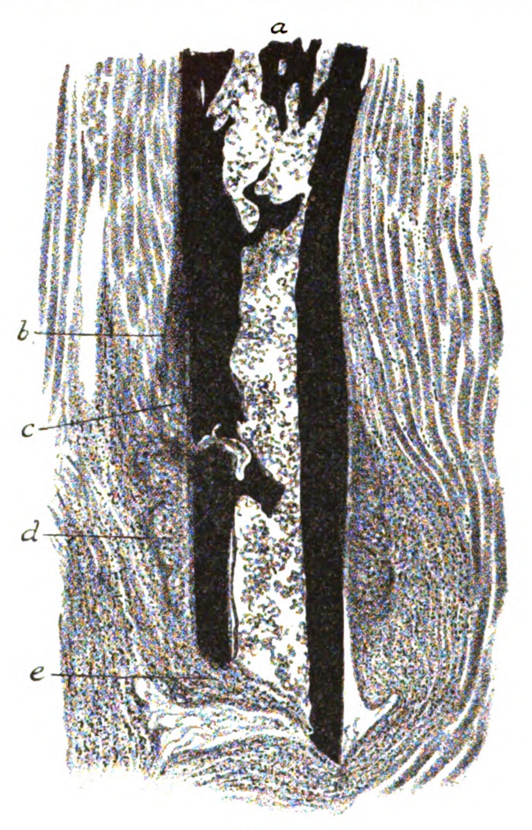


Fig. 6.
Eidechse. Oberes Fragment des Femur, 50 Tage nach der Fractur. Das Thier in gutem Ernährungszustand. *a* Knochenspongiosa; *b* Corticalis; *c* osteoides Gewebe; *d* Knorpelgewebe; *e* zelliges Bindegewebe. (SEIBERT, Periskop. Oc. I Obj. 1.)

echsen nicht bemerkbar. Erst nach mehreren Tagen (13—15 Tagen) sah ich eine leichte Wucherung spindelförmiger, bindegewebiger Zellen nahe an dem Bruchende. An der inneren Seite der Markhöhle, und zwar dicht am Knochen, waren grosse, blasige, polymorphe, dicht gedrängte Zellen in einigen Schichten aufgetreten, die proximal- und distalwärts in eine einfache Reihe spindelförmiger Zellen übergehen. Diese Zellschicht war normaler Weise nicht immer deutlich ausgebildet, auch nicht immer in Continuität hervorgetreten, aber sie kann ungezwungen als

„innere Knochenhaut“ aufgefasst werden. Diese endostale Zellwucherung erscheint fast zu gleicher Zeit mit der periostalen Wucherung oder ein wenig später (nach 15—18—21 Tagen) und ist viel geringfügiger als diese. Mit der Zeit vergrössert sie sich, und es kommt allmählich osteoide Zwischensubstanz zum Vorschein, wie im Periost (30—31 Tage). Ein deutliches Auftreten osteoiden Gewebes fand ich indessen immer erst nach 30 Tagen. In der Knochenmarkhöhle befindet sich niemals knorpeliges Gewebe. Das osteoide Gewebe selbst beschränkt sich auf eine dicht an der Innenfläche des Knochens liegende Schicht.

2. Heilung von Knochenbrüchen bei Schildkröten.

Zeit des Experimentes: Mitte April bis Juni.

Untersuchungsmaterial: 1, 3, 5, 9, 11, 14, 16, 20, 26, 27, 30, 40 tägige Fractur des Unterschenkels von Clemmys leprosa. Hier fand ich in allen Präparaten eine sehr langsame und sehr geringfügige Proliferation des Gewebes; in dem 40 tägigen Präparate, bei welchem der Knochenschaft sicher fracturirt war, aber die Fragmente nur eine ganz unbedeutende „Dislocation“ zeigten, habe ich am Bruchende nur eine äusserst geringe Zellenproliferation sowohl am Periost, als auch an der inneren Knochenhaut gefunden. Bemerkenswerth ist es, dass die Thiere alle in einem schlechten Ernährungszustand waren. Bei der Obduction der Leibeshöhle, die ich in allen Fällen meiner Experimente ausgeführt habe, fand ich immer nur wenig oder gar keinen Inhalt im Magendarmtractus, obwohl ich sehr bemüht war, die Thiere mit dem üblichen Futter für Schildkröten zu versehen. Ausserdem war der Knochen bei mehreren meiner Versuchsthiere nicht starr, sodass ich den Knochen bei der Operation nur biegen, aber nicht brechen konnte. Die geringfügige Dislocation der Fragmente ist hier wohl auch eine der Ursachen für die sehr geringe Gewebswucherung.

D. Heilung von Knochenbrüchen bei Amphibien.

1. Heilung von Knochenbrüchen bei Rana esculenta.

a) Zeit des Experimentes: Januar bis Februar.

Untersuchungsmaterial: 2, 4, 6, 8, 11, 15, 20, 25 tägige subcutane Fractur des Oberschenkels.

b) Zeit des Experimentes: April bis Juni.

Untersuchungsmaterial: 32- und 50 tägige Fractur des Oberschenkels.

Die Regenerationsvorgänge bei Winterfröschen waren recht geringfügige. Mehrere Tage nach der Fractur (2, 4, 6 Tage) blieb das

abgelöste Periost an der Bruchstelle ohne irgend welche Veränderung bezw. Wucherung. Erst nach 8—11 Tagen sah ich, etwas entfernt von der Bruchstelle, eine leichte Verdickung des Periostes, welches hier aus einigen Reihen gewucherter, langspindeliger oder ovaler, meist parallel der Knochenachse liegender Zellen bestand. Diese Zellwucherung setzt sich allmählich auch in's Perimysium fort, wo ebenfalls eine Vermehrung der fixen Bindegewebszellen stattfindet. Ist die Reizung heftiger, so findet man daneben auch Leukocyten und ausgetretene rothe Blutkörperchen in variabler Menge. In der Ausdehnung und Schnelligkeit dieser Periostzellenwucherung giebt es eine ziemlich grosse Verschiedenheit, je nach dem Individuum, auch wenn anscheinend gleich beschaffene Thiere unter gleichen Lebensbedingungen gehalten werden. So fand ich z. B. in einem Präparat von 20 Tagen die Wucherung der Periostzellen sehr geringfügig, während bei einem anderen Individuum in derselben Versuchszeit eine stark ausgeprägte Proliferation der Periostzellen in's Auge fiel: mehrere Reihen (drei bis vier) dicht gedrängter bindegewebiger Zellen, welche continuirlich den Knochen umgaben. Eine deutliche Wucherung des Periostes konnte ich meist erst nach 25 Tagen beobachten. In dieser Zeit lässt sich eine äussere spindelzellige Schicht und eine innere Schicht, die aus dicht gedrängten, entweder kurz spindeligen oder ovalen oder unregelmässig rundlichen Zellen, die dicht am Knochen liegen, unterscheiden. Beide Zonen bestehen aus vier oder fünf oder noch mehr Zellenlagen. Gewöhnlich erscheint die innere Schicht dicker als die äussere. An der breitesten Stelle des gewucherten Periostes misst die gesammte Dicke 50—60 μ. Diese Verdickung beginnt immer etwas (ungefähr 100—300 μ) entfernt von dem Bruchende. Erst in diesem Stadium habe ich die Entstehung des osteoiden Gewebes in der gewucherten Periostschicht beobachten können; in der dicht am Knochen liegenden Zone von minimaler Dicke zeigt sich die Grundsubstanz durch Hansen'sche Lösung roth gefärbt (Taf. XVII Fig. 1 c d) und vermehrt sich weiterhin, während die eingeschlossenen Zellen an Zahl und Grösse abnehmen. Diese rothgefärbte Grundsubstanz steht mit dem Knochen in ganz directem Zusammenhang und wächst zwischen den einzelnen gewucherten Periostzellen (Näheres im nächsten Kapitel). Bis jetzt ist noch keine Spur von Knorpelbildung zu sehen, ich fand sie in erheblicher Ausdehnung erst bei einer Fractur von 32 Tagen bei einem Sommerfrosch, und es kann ihre Entwicklung auch noch später erfolgen. Das knorpelige Gewebe ist (Taf. XVII Fig. 1 f) durch die geringfügige, in oben erwähnter Weise aufgetretene osteoide Schicht (b) von der Knochenrinde getrennt und beschränkt sich auf die Nähe des Bruchendes. Das knorpelige Gewebe zeigt dasselbe Aussehen wie das normale Knorpelgewebe der Frösche; doch besteht zum Theil eine gewisse Unregelmässigkeit in der Zellanordnung und eine mangelhafte Ausprägung des Gewebscharakters. Eine ausgeprägte Knorpelkapsel fehlt, die Form

der Zellen ist rundlich oder spindelförmig. Der Uebergang dieses Knorpelgewebes in das osteoide Gewebe an der Knochenrinde, sowie in das peripher gelegene gewucherte Bindegewebe ist ein ganz allmählicher. Bei vorsichtiger Untersuchung habe ich mehr als einmal den Eindruck gehabt, dass hier das parostale Bindegewebe mehr als das eigentliche Periost an der Bildung des knorpeligen Gewebes betheiligt sei, denn ich sah manchmal auch ausserhalb der deutlich ausgeprägten Grenzschicht des gewucherten Periostes knorpeliges Gewebe ausgebildet, und sicherlich war dasselbe nicht die Fortsetzung des Callus von dem anderen Fragmente. Im 50tägigen Präparat (Taf. XVII Fig. 1) konnte ich nahe dem Bruchende dieses knorpelige Gewebe (f) in grosser Ausdehnung verfolgen, und es war dasselbe nur zu einem kleinen Theil im echten Periost, zum grösseren Theil ausserhalb des eigentlichen Periostes gelegen. Das osteoide Gewebe direct an der Aussenseite des Knochens (d) nimmt ungefähr $^1/_{10}$—$^1/_8$ der Dicke der Knochenrinde ein.

Die „lymphoide Umbildung“ des Fettmarks tritt zwar auch bei Fröschen auf, aber sehr langsam. In einzelnen Präparaten ist deutlich zu sehen, dass die Markzellen resp. die Lymphoidzellen mit rundlichem, chromatinreichem Kern am Bruchende in einer relativ grösseren Menge angehäuft sind. Die Chromatophoren sind ebenfalls vermehrt. Nicht selten besteht eine deutliche Hyperämie im ganzen Fettmarkcylinder und zwar noch nach 25 Tagen, besonders im oberen Fragmente. Nach 32 Tagen ist bei einem gefütterten Sommerfrosch das Lymphoidmark im oberen Fragment sehr ausgeprägt, während das untere in grösserer Ausdehnung typisches Fettmark enthält. Ein 50tägiges Präparat zeigt dasselbe Bild. Eine Zellenwucherung, die zu Bindegewebsentwicklung führt, ist innerhalb der Knochenmarkhöhle längere Zeit gar nicht sichtbar; sie findet sich erst in späterer Zeit und nur in geringer Ausdehnung. Bei einer 25tägigen Fractur von einem Winterfrosch sah ich am Bruchende die Entwicklung von locker geflochtenem Bindegewebe, welches sicherlich nicht von dem ausserhalb des Knochen liegenden Bindegewebe ausgegangen war, sondern mit der leicht gewucherten inneren Knochenhaut im Zusammenhang stand. Die innere Knochenhaut, bestehend aus einer einfachen Reihe langspindelförmiger Zellen, kommt auch bei Fröschen vor; sie stellt aber gewöhnlich keine continuirliche Membran dar.

2. Heilung von Knochenbrüchen bei Salamandra maculosa.

Zeit des Experimentes: Februar bis März.

Untersuchungsmaterial: 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 13, 17, 20tägige subcutane Fracturen des linken Oberschenkels.

Die Thiere frassen sehr wenig. Im Ganzen bietet die Gewebs-

wucherung in dem Zeitraum meiner Experimente ein und dasselbe Bild wie bei Fröschen, oder noch besser wie bei Tritonen, von denen später die Rede sein wird. Die Wucherung der Periostzellen geht sehr langsam und nur in kleiner Ausdehnung vor sich. Erst 20 Tage nach der Fractur fand ich eine leicht verdickte Periostschicht, die aus mehreren Reihen spindelförmiger Zellen bestand, und auch eine leichte Markzellenwucherung an der Bruchstelle, sowie Vermehrung der Chromatophoren. Osteoides Gewebe und knorpeliges Gewebe wurden zu dieser Zeit nirgends beobachtet. Die innere Knochenhaut stellt bei gesunden Salamandern eine einfache, mehr oder weniger discontinuirliche Reihe spindelförmiger Zellen dar, die dicht an der inneren Seite des Knochenrohres liegen. Eine Wucherung in dieser Schicht wurde innerhalb meiner Experimentalzeit nicht beobachtet.

3. Heilung von Knochenfracturen bei Triton punctatus.

Zeit des Experimentes: April bis August.

Untersuchungsmaterial: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 13, 15, 17, 21, 25, 30, 35, 37, 39, 40, 50, 70 tägige subcutane Fracturen des linken Oberschenkels.

Die Thiere waren in wohlgenährtem Zustande und gefrässig. Sehr langsame Zellenwucherung am Periost. Dieselbe beginnt bei einem Fall nach 6—7 Tagen, bei anderen Fällen erst nach 13—15 Tagen; nach 20 Tagen lässt sie sich deutlicher wahrnehmen. Sie ist charakterisirt durch eine Anhäufung bindegewebiger, verschieden gestalteter, aber meist länglicher oder spindelförmiger Zellen, die manchmal mit Fortsätzen versehen sind. Diese Zellen treten gewöhnlich nach 13 bis 15 Tagen in 3—4 Schichten auf; nach 20 Tagen bilden sie etwas dickere Lagen, die lockerer gefügt sind als bei anderen Thierarten. Zwischen den langsam und spärlich wuchernden Periostzellen kommt allmählich eine hyaline Grundsubstanz zum Vorschein. Am frühesten habe ich die hyaline Substanz in einem Fall von 25 Tagen gefunden. Die eingeschlossenen Zellen sind nicht von rundlicher Gestalt, sondern haben ihre alte Form beibehalten. Stellenweise sieht man feine, durch Fuchsin rothfärbbare Fibrillen aus der Knochensubstanz in die hyaline Grundsubstanz hineinwachsen. Die Präparate von 30, 35, 36, 39, 40 Tagen zeigen fast dasselbe Verhalten; im Ganzen aber vermehren sich die gewucherten Zellen des Periostes und des parostalen Gewebes langsam und nur in geringer Menge. Die hyaline resp. homogene Zwischensubstanz tritt weiterhin immer deutlicher auf. Der Zeitpunkt dieser Gewebsentwicklung ist je nach dem Individuum sehr verschieden, vielleicht je nach dem Ernährungszustand; so zeigte z. B. in einigen Fällen von 30 und 36 Tagen das Gewebe fast gar keine Proliferationserscheinungen. In 40 tägigen Präparaten beobachtete ich Reihen proliferirter

Zellen am äusseren Knochenrande, deren Grundsubstanz ganz rothgefärbt war und die Zellen umschloss, manchmal beinahe bis an den Kern. Ich betrachte solche Gewebsformationen als osteoides Gewebe. In einem Fall von 50 Tagen, bei dem der Verlauf der Gewebsregeneration sehr günstig war, konnte ich eine beträchtliche Zellwucherung im

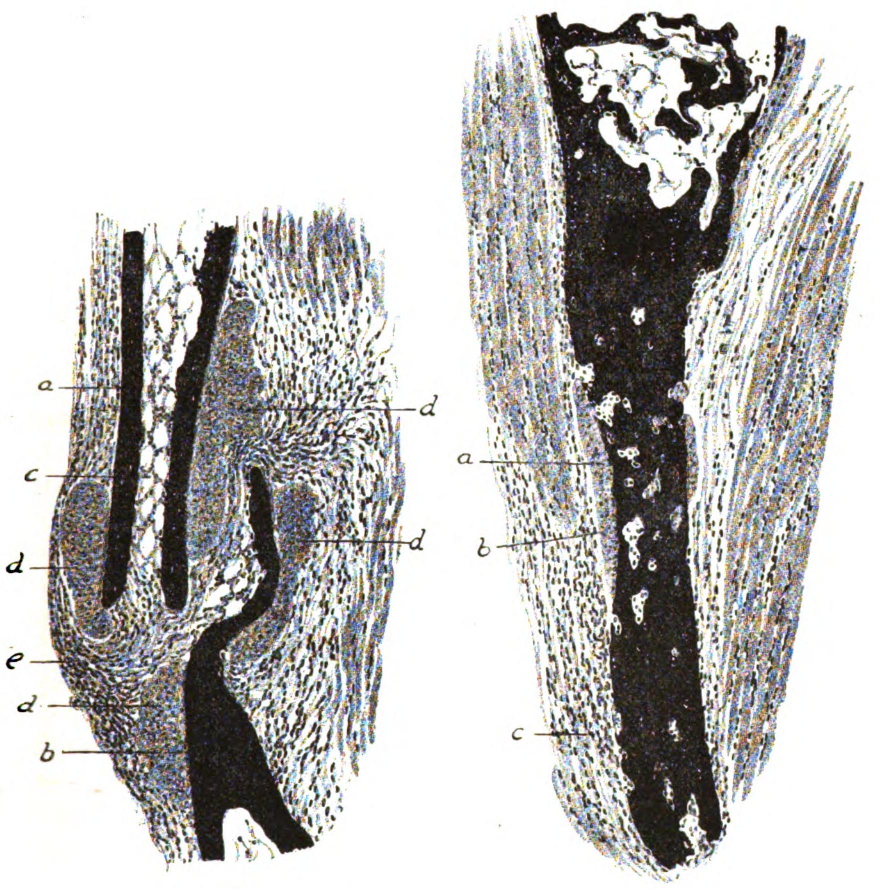


Fig. 7.
Triton, Femur, 50 Tage nach der Fractur. Das Thier befand sich in gutem Ernährungszustand. *a* Knochenschaft (oberes Fragment); *b* Knochenschaft (unteres Fragment); *c* Fettmark; *d* periostales Knorpelgewebe; *e* zelliges Bindegewebe. (SEIBERT, Perisk. Oc. I Obj. 1.)

Fig. 8.
Triton, Femur, 50 Tage nach der Fractur. Schlechter Ernährungszustand. Oberes Fragment. *a* Knochenschaft mit vielen Lacunen; *b* sehr geringfügiges Knorpelgewebe; *c* zellig-faseriges Bindegewebe. (SEIBERT, Perisk. Oc. I Obj. 1.)

Periost wahrnehmen, und es fiel der betreffende Fall durch das ausgedehnte Auftreten von knorpeligem Gewebe auf (Fig. 7 d) auf. Ziemlich scharf von dem umgebenden zellig-bindegewebigen Theile getrennt, befindet sich dieses inselartig aufgetretene Knorpelgewebe dicht am Knochen und zwar an beiden Fragmenten nahe dem Bruchende. Daneben

liegt osteoides Gewebe in geringer Menge der Knochenrinde auf. Das knorpelige Gewebe entwickelt sich in der gewucherten Periostschicht und nicht im parostalen Gewebe; manchmal kann man indessen zwischen den beiden Geweben keine scharfe Grenze ziehen. Merkwürdigerweise zeigt ein anderer Fall von 50 Tagen ein sehr abweichendes Bild: die Gewebsproliferation ist im Ganzen sehr wenig ausgesprochen, es findet sich nur sehr geringe Zellwucherung und wenig ausgebildete hyaline Grundsubstanz (Fig. 8b), kein typisches Knorpelgewebe. Die Knochensubstanz (a) sieht durch zahlreich ausgebildete Lacunen wie zerfressen aus; es hat also eine Resorption am Knochen stattgefunden. Innerhalb dieser Lacunen befinden sich gewöhnlich 1—2 oder mehrere rundliche, verschieden gestaltete Zellen mit chromatinreichem Kern; nur selten enthalten sie Riesenzellen. Diese Lacunenbildung am äusseren Knochenrande und am Bruchende der Knochensubstanz habe ich schon in Präparaten von 11 Tagen beobachtet. Sie tritt erst auf, wenn eine stärkere Zellenproliferation des Periostes stattfindet. Der Raum der Lacunen wird gewöhnlich von den gewucherten, von aussen eindringenden Bindegewebszellen, zum Theil auch von veränderter gelblich gefärbter, körniger, mit dem alten Knochengewebe zusammenhängender Knochensubstanz ohne Zellen oder von degenerirten Zellen eingenommen.

Von dieser Zeit an sind Lacunen in fast allen Fällen mit mehr oder weniger Deutlichkeit und in variabler Anzahl sichtbar und nehmen auch durchschnittlich mit der Zeit zu. Auch an der Innenfläche des Knochenrohres sind Lacunen mit Riesenzellen bemerkbar, aber immer in viel geringerer Zahl und weniger ausgeprägt als an der periostalen Seite. Selbst bei einer 50tägigen Fractur mit stärkerer Zellwucherung und typischem Knorpelgewebe fand ich sie, aber auch nur in geringer Zahl.

Die einmal gewucherten Zellen periostalen Ursprungs, die in den durch Resorption gebildeten Lacunen liegen, können in einem späteren Stadium (40—50 Tage) eine weitere Veränderung zeigen. Während die Zellen sich vergrössern und eine rundliche Form annehmen, erscheint um sie herum allmählich eine hyaline oder durch Fuchsin (Hansen'sche Färbeflüssigkeit) roth färbbare Zwischensubstanz. In diesem Zustande befindet sich nicht nur jene Zellmasse, die dicht an Lacunen lagert, sondern auch die weiter nach aussen liegende. Gleichwohl ist die Zahl der von den genannten Grundsubstanzen eingeschlossenen Zellen nicht gross; man hat kein ausgebildetes osteoides, noch ein typisch knorpeliges Gewebe vor sich. Immerhin handelt es sich um eine weitere Differenzirung des zelligen Keimgewebes. Dieses eigenthümliche Bild kommt immer erst in einem späteren Stadium zum Vorschein, während die Lacunen viel früher deutlich sichtbar werden. Es lässt sich daraus schliessen, dass die einzelnen, langsam wuchernden Zellen nicht sofort zu Grunde gehen, sondern eine gewisse histogenetische Energie besitzen und nach einer

bestimmten Zeit Gewebe zu bilden vermögen. Wenn sich das Individuum aber in sehr schlechtem Ernährungszustand befindet, so kommt es nur zu Lacunenbildung, während die Gewebsneubildung ausbleibt.

Das Knochenmark der Tritonen ist ohne Ausnahme Fettmark (Fig. 7a), Umbildung in Lymphoidmark findet nicht statt. Alle Fälle zeigen an den beiden Fragmenten das gleiche Verhalten — Fettmark. Eine ganz geringfügige Wucherung bindegewebiger Zellen tritt am Bruchende erst in späteren Stadien auf. Ueberhaupt ändert sich der Inhalt des Markrohres fast gar nicht. Eine deutliche „innere Knochenhaut“ ist nicht wahrnehmbar.

Ich habe Gelegenheit gehabt, einen Fall von 70 Tagen in der Inanition zu untersuchen. Ich fand nur eine unbedeutende Zellproliferation. Knorpelgewebe hatte sich nicht gebildet.

III.

Einen literarischen Ueberblick der geschichtlichen Entwicklung der Theorieen über die Callusbildung zu geben, werde ich in dem vorliegenden Aufsatze unterlassen, da wir in dieser Hinsicht schon vorzügliche Schriften verschiedener Autoren besitzen. Ich verweise auf die neueren ausgezeichneten Werke von Bruns[1]) und von M. B. Schmidt[2]), in welchen die Literatur sehr sorgfältig zusammengestellt ist.

Als Ergebniss der mitgetheilten Untersuchungen über die Callusbildung bei verschiedenen Thierarten ist zunächst festzustellen, dass eine regeneratorische Gewebswucherung nach der Knochenfraktur bei allen Thieren stattfindet, und dass im grossen Ganzen der Vorgang der Knochenregeneration bei Menschen und Thieren principiell derselbe ist. Es ergeben sich indessen ziemlich grosse Abweichungen, je nach der Thierspecies, dem Individuum, dem Ernährungszustand und auch je nach den äusseren Lebensbedingungen. Besonders gross sind die Verschiedenheiten je nach der Thierspecies. Eine rasch einsetzende und rasch sich vollziehende Wucherung des Periostes, reichliche Production von Knorpelinseln und rasche Differenzirung der verschiedenen Gewebe finden sich bei Mäusen; noch rascher ist die Ausbildung des Callus bei Tauben,

---

[1]) P. Bruns, Die Lehre von den Knochenbrüchen, Billroth-Lücke's Deutsche Chirurgie Lief. 27 1886.

[2]) M. B. Schmidt, Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie des Knochens, II. Theil. Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie des Menschen und der Thiere, V. Jahrgang über 1898.

während bei Kaltblütern dieser Vorgang sehr langsam und manchmal auch sehr mangelhaft von statten geht. Eine „lymphoide Umbildung des Knochenmarks" nach dem Knochenbruch kommt in der Mehrzahl der Fälle vor, besonders deutlich aber bei Säugethieren und Vögeln. Bei Tritonen dagegen finden wir das Fettmark der Markhöhle kaum verändert. Eine Wucherung der „inneren Knochenhaut" ist am ausgesprochensten bei Vögeln zu beobachten, während sie bei anderen Thieren nur in sehr mangelhafter Weise in die Erscheinung tritt. Ich konnte indessen nachweisen, dass auch bei anderen Thieren eine solche Gewebsschicht vorhanden ist und gegebenen Falls in Wucherung gerathen kann. Nur bei Tritonen war ein solches Verhalten nicht deutlich.

Das junge wachsende Thier besitzt mehr Regenerationsenergie des Gewebes als das ältere, ebenso das wohlgenährte mehr als das schlechtgenährte. Es giebt ausserdem gewisse individuelle Verschiedenheiten, die sich auch bei gleichem Alter, gleichem Ernährungszustand, sowie unter gleichen Bedingungen zeigen.

Bei Kaltblütern spielt auch die Jahreszeit eine grosse Rolle: zur Zeit des Winterschlafes, wo auch das Knochenmark eine gewisse Veränderung zeigt [1]), ist ein günstiger Verlauf der Regeneration kaum zu erwarten. Sehr wichtig und auffallend sind sodann die Unterschiede, die durch die verschiedenartige Beweglichkeit der Fragmente verursacht werden; so besteht bei Vögeln ein grosser Unterschied zwischen dem Callus des gebrochenen Humerus und demjenigen der Ulna, die durch den gesunden Radius mehr oder weniger gut fixirt wird. Der Callus des Humerus ist grösser, das Knorpelgewebe ist reichlicher ausgebildet und erhält sich länger. Bei den mit Verband versehenen Kaninchen, Hunden, Meerschweinchen und Mäusen bleibt die Callusmasse hinter derjenigen nicht fixirter Knochen an Masse zurück.

Das Endresultat der Fracturheilung ist beeinflusst durch statische und mechanische Einwirkungen auf den fracturirten Knochen, und es zeigt sich das bei den verschiedensten Thieren. [2]) Zuerst wuchert das Gewebe an dem Bruchende beinahe gleichmässig, mit der Zeit aber tritt eine Differenzirung desselben deutlicher hervor. Die Stelle, die zufolge der Dislocation der Fragmente am meisten belastet ist, — die offene Seite des Winkels, den die beiden Fragmente bilden — zeichnet sich bald durch stärkere Gewebswucherung und persistirende Neubildung

---

[1]) Das Knochenmark der Frösche zeigt sich im Winter als Fettmark, im Sommer als lymphoides Mark; Uebergänge sind aber auch vorhanden. Vergleiche: C. MARQUIS, Das Knochenmark der Amphibien in den verschiedenen Jahreszeiten, Dorpat 1892, Inaug.-Diss. NEUMANN, Hämatolog. Studien, Virchow's Archiv Bd. 143 1896 p. 225.

[2]) Vergl. J. WOLFF, Beiträge zur Lehre von den Fracturen, Arch. für klin. Chirurgie Bd. 14 1872 p. 270.

von Knochensubstanz aus, während die Gewebswucherung an anderen Stellen immer geringer wird, ja sogar wieder verschwindet. Als Beispiel dafür führe ich das Verhalten der bei Vögeln beobachteten Wucherung der „inneren Knochenhaut“ an, in welcher die Entwicklung von osteoiden Geweben in grosser Ausdehnung schon nach wenigen Tagen deutlich wahrzunehmen ist. Zu Beginn hat das neu entwickelte osteoide Gewebe in allen Theilen beinahe das gleiche Aussehen, sowohl dicht an der Bruchstelle, als auch weit davon entfernt. Allmählich macht sich aber eine Disproportion bemerkbar; während nahe am Bruchende sich die osteoide Substanz mit der bindegewebigen Wucherung innerhalb der Markhöhle immer mehr vermehrt, nimmt nach und nach die osteoide Substanz an den entfernteren Stellen wieder ab und verschwindet schliesslich ganz. Die erste Wucherung ist eine specifische Reaction des Gewebes, die durch den Eintritt des Reizes — durch Trennung der Continuität des Knochens — zu Stande kommt. Die Ausgestaltung der Knochensubstanz an den Bruchenden bei gleichzeitiger Rückbildung der entfernt von der Bruchstelle gelegenen Theile des inneren Callus erfolgt aus Gründen der Zweckmässigkeit. Ebenso verhält sich die periostale Wucherung, die sich im letzten Stadium auf das Bruchende beschränkt. Die seit Dupuytren unterschiedenen „provisorischen“ und „permanenten“ Callusbildungen sind meiner Ansicht nach nicht als Gewebsbildungen verschiedener Art aufzufassen; es handelt sich ursprünglich um die nämliche Gewebsneubildung, aber es kommt nur diejenige zur vollen Ausgestaltung, die unter bestimmten dauernden Einwirkungen steht.

Wolff's Ansicht, dass die Callusbildung, die eine „Entzündung“ darstellt, vollkommen resorbirt und durch einen ganz anderen Vorgang — die statische persistirende Neubildung der Knochensubstanz — ersetzt wird, ist also nicht ganz zutreffend. Es stellen sich in fracturirten Knochen sofort reparatorische Wucherungsvorgänge ein und die entzündliche Exsudation ist nur eine den Process modificirende Begleiterscheinung. Man kann nicht eine entzündliche und eine reparatorische Wucherung unterscheiden. Späterhin, wenn die Entzündung zurückgeht, richtet sich das Verhalten des gewucherten Gewebes, das überall die Fähigkeit hat, Knorpel, osteoides Gewebe und Knochen zu bilden, nach Einwirkungen, die es empfängt, und kann danach an einer Stelle sich zurückbilden, während es an anderer Stelle sich weiter ausgestaltet.

Die Herkunft der callusbildenden Elemente, die man früher vielfach von ausgewanderten Leukocyten, (Cohnheim, Maas, Billroth) abzuleiten suchte, kann seit den unter Leitung von Ziegler ausgeführten Experimentaluntersuchungen von Krafft [1]) nicht mehr zweifelhaft sein. Es sind in Wucherung gerathende fixe Zellen des Periostes

[1]) Krafft, Zur Histologie des periostalen Callus, Ziegler's Beiträge Bd. 1 1886 p. 85.

oder des Knochenmarks, welche die Osteoblasten und die Chondroblasten bilden. Die Fähigkeit, Knochen zu produciren, ist dem Periost schon lange, d. h. vor dem sicheren Nachweis der mitotischen Wucherung seiner Zellen durch KRAFFT und ZIEGLER, zuerkannt worden, während die Fähigkeit der Knochenproduktion bei Fracturheilung dem Knochenmark vielfach abgesprochen wurde.

Es sind vornehmlich MAAS[1]) und BIDDER[2]), welche die Lehre vertreten haben, dass das Periostgewebe allein den Callus zu erzeugen im Stande sei, wie es früher von LEBERT, FLOURENS, VOETSCH, jedoch ohne eingehende Begründung, behauptet wurde. MAAS hat einen künstlich erzeugten Knochendefect mit einer Platinplatte zugedeckt und gesehen, dass kein innerer Callus entstand; ausserdem hat er der Diaphyse ein Knochenstück entnommen und von der dadurch entstandenen Lücke aus die Markhöhle mit Carbolwasser ausgespritzt, was in der einen Reihe der Fälle die vollständige Markregeneration (besonders beim Kaninchen), in der anderen die Ausfüllung der Markhöhle mit Knochensubstanz vom Periost aus zur Folge hatte. MAAS zog daraus den Schluss, dass weder die Knochensubstanz, noch das Markgewebe die Fähigkeit besitze, Knochen zu reproduciren. Die in der Markhöhle neugebildete Knochensubstanz ist nach ihm rein periostalen Ursprunges. BIDDER's Experimente sollen die Anschauung von MAAS bestätigen. Nach meinen Untersuchungen bin ich nicht im Stande, diese Ansicht zu theilen. Meiner Auffassung nach giebt es ausser dem periostalen Ursprung, der die wichtigste Rolle bei der Callusbildung spielt, noch einen anderen Ursprung der Calluselemente. Ich habe sehr oft die Entwicklung von osteoidem Gewebe ohne Zusammenhang mit dem Periost innerhalb der Markhöhle verfolgen können; will aber damit nicht behaupten, dass alle Knochenmarkzellen Knochengewebe bilden können. Der innere myelogene Callus entwickelt sich besonders reichlich bei Vögeln, und wenn er auch vor der vollständigen Ausbildung des Knochengewebes sich zu einem Theil wieder zurückbildet, so bleibt doch nahe der Bruchstelle noch genug davon übrig, um ihm an dem Aufbau der bleibenden Callus einen wichtigen Antheil zu sichern.

Ein innerer Callus, der aus dem Gewebe des Knochenmarks entsteht, fehlt aber auch nicht bei anderen Thieren, insbesondere bei Säugern, und kann sich hier späterhin mit dem periostalen Callus verbinden und an dem Aufbau des bleibenden Callus theilnehmen. Er entwickelt sich vornehmlich dicht an der knöchernen Wand der Markhöhle und steht somit mit altem Knochen in Verbindung.

---

1) MAAS, Ueber das Wachsthum und die Regeneration der Röhrenknochen mit besonderer Berücksichtigung der Callusbildung, Archiv f. klin. Chirurgie Bd. 20 1877 p. 708.

2) BIDDER, Zur Frage über die Herkunft des sogen. inneren Callus, Centralblatt für Chirurgie 1876 Nr. 42 p. 657.

Wie ich schon oben auseinander setzte, bildet sich der innere Callus am ausgesprochensten bei Vögeln, es geht hier seine Entwicklung von der „inneren Knochenhaut aus". Dieselbe besteht aus dichtgedrängten bindegewebigen Zellen, die in ihrer Gestalt und Beschaffenheit von den echten „Markzellen" stark abweichen und durch ihre Lagerung ziemlich scharf von den letzteren abgesondert sind. Nahe dem Bruchende verbreitet sich diese Schicht, dringt stark in das Innere des Markcylinders ein und bildet die Materie für das osteoide Gewebe. Die eigentlichen Markzellen, ausgenommen die bindegewebigen Zellen in dem Markgewebe, betheiligen sich nicht an dieser Wucherung der inneren Knochenhaut; dieselben werden einfach verdrängt. Sie können event. später hyperplasiren und neues Markgewebe bilden, sie betheiligen sich aber nicht an der Knochenbildung. Bei Vögeln ist dieses verschiedene Verhalten des in den Knochen eingeschlossenen Gewebes am prägnantesten, lässt sich aber auch bei anderen Thieren erkennen. Bei Säugethieren wird nahe am Bruchende der Inhalt der Knochenmarkhöhle auf eine kleine Strecke zellig fibrös, und später finde ich gerade an dieser Stelle die Bildung von osteoider Substanz, die weiter wuchert und sich mit dem periostalen Callus vereinigt, um schliesslich zu verknöchern. Diese Bindegewebswucherung entsteht einerseits aus den gewucherten Zellen der in der Norm nur unbedeutend entwickelten „inneren Knochenhaut", andrerseits aber aus den bindegewebigen Stützzellen des Markgewebes und ist demnach nicht das Product der „eigentlichen Markzellen".

Die Knochenbildung im Knochenmark wird von den Autoren auf verschiedene Zellen zurückgeführt. WALDEYER[1]) und GEGENBAUR[2]) lassen bei der endochondralen Markraumbildung die Knorpelzellen in Osteoblasten sich umwandeln. NIKOLOSKY[3]) stellte die Behauptung auf, dass die Osteoblasten in der Markhöhle nur aus den spindelförmigen und später durch Theilung zu runden Proliferationszellen gewordenen „Granulationszellen" (emigrirte weisse Blutkörperchen) herstammen, die sich am peripherischen Theil der Markhöhle befinden. Er hat wohl dieselbe Veränderung wahrgenommen wie ich; nur hat er die von mir als „proliferirte innere Knochenhaut" bezeichnete Schicht anders aufgefasst. BONOME[4]) hat wohl auch einen ähnlichen Befund beobachtet, indem er angiebt, dass nach 48 Stunden die Markzellen ein spindelförmiges Aussehen annehmen,

---

[1]) WALDEYER, Ueber den Ossificationsprocess, Archiv f. mikrosk. Anat. Bd. 1 1865 p. 354.

[2]) GEGENBAUR, Ueber die Bildung des Knochengewebes, Jenaische Zeitschrift für Medicin und Naturwissenschaft Bd. 1 1864 p. 343.

[3]) NIKOLOSKY, Histologische Untersuchungen über die Heilung der Knochenbrüche in verschiedenen Altersperioden, Virchow's Archiv Bd. 54 1872 p. 81.

[4]) BONOME, Zur Histologie der Knochenregeneration, Virchow's Archiv Bd. 100 1885 p. 293.

sich zu Schichten ordnen und ferner danach streben, das Markrohr zu verschliessen. Er hat aber nichts von der inneren Knochenhaut bemerkt und will alle Zellen als von den Markzellen herkommend betrachten. ERCOLANI[1]) behauptet, dass die aus den zelligen Elementen des Knochenmarks entstandenen Bindegewebszellen sich direct zu Knochenzellen umwandeln, und dass das Knochenmark eine Rückkehr zu den Elementen, aus welchen das Periost besteht, vollziehe. Seine Ansicht steht also der meinigen nahe.

Für das bis jetzt Angeführte, besonders dafür, dass die intramedulläre Entwicklung des osteoiden Gewebes von einer besonderen Schicht, „der inneren Knochenhaut“, ausgeht und nichts mit den freien „Markzellen“ zu thun hat, findet man einen sicheren Beweis, wenn man die Bilder am Oberarmknochen der Taube ins Auge fasst. Trotzdem der betreffende Knochen kein eigentliches „Mark“ enthält, sondern die Markhöhle mit Luft angefüllt ist, findet man in einer zellig gewucherten Schicht, die dicht am Knochen liegt, osteoide Balken in beträchtlicher Ausdehnung.

Entwicklungsgeschichtlich sind Periost- und Markgewebe von gleichwerthiger Abstammung; im letzteren präsentirt sich später die „innere Knochenhaut“ als eine besondere Schicht, die sowohl der Beschaffenheit, als auch der Lagerung nach dem Periost nahe verwandt ist.

Unter pathologischen Bedingungen, bei Fracturen, zeigen danach auch beide die Fähigkeit, Knochen neu zu bilden. Die Unterschiede zwischen Periost und Markgewebe bestehen darin, dass in letzterem das osteoplastische Gewebe stark reducirt und durch das eigentliche Markgewebe, dem andere Functionen zufallen, substituirt ist. Am deutlichsten gestalten sich die Verhältnisse, wenn das osteoplastische Gewebe im Knochenmark in Form einer besonderen Gewebsschicht, eines inneren Periosts, ausgesondert ist.

Die meisten Autoren wie: VIRCHOW, OLLIER, FOERSTER, GURLT, BILLROTH, ZIEGLER sprechen dem Periost den Hauptantheil an der Callusbildung zu; nicht sicher entschieden ist aber, ob die umgebenden Weichtheile sich nicht auch an der Callusbildung betheiligen können. Seit DUPUYTREN und CRUVEILHIER giebt es zahlreiche Autoren, die diese Möglichkeit annehmen, wie FLOURENS[2]), BILLROTH, GURLT u. A.

---

[1]) ERCOLANI (leider war die Originalarbeit mir nicht zugänglich), Sulla transformazione degli elementi istologici nell' organismo animale e più spicialmente delle cellule midollari in corpuscoli e dei corpuscoli del tessuto connettivo in cellule epiteliali, Memorie dell'Academia delle scienze dell' Istituto di Bologna Serie II vol. IV 1865.

[2]) FLOURENS soll sogar von „Muskelcallus“ gesprochen haben. Leider konnte ich seine zwei Werke (Recherches sur le développement des os et des dents, Paris 1842 u. Théorie expér. de la formation des os, Paris 1847) im Original nicht lesen; ich entnehme es einer Citation zuverlässiger Autoren.

Diese Frage ist bis jetzt noch nicht gelöst, da von anderer Seite entgegengesetzte Anschauungen geltend gemacht werden.

Durch die reactive Entzündung, die durch den Reiz der Continuitätstrennung des Knochens im parostalen und intramusculären Bindegewebe entsteht, kommt es hier gewöhnlich zu Wucherung, aber es ist schwer zu entscheiden, ob dieses gewucherte Gewebe auch Knorpel, osteoide Substanz und Knochengewebe zu produciren im Stande ist. Die Meinungen der Autoren, die theilweise auf experimentelle Untersuchungen sich stützen, sind ziemlich abweichend. Ich erinnere auch an die viel discutirte Frage über die Entstehung der Myositis ossificans, die eine gewisse Aehnlichkeit mit dem hier besprochenen Vorgang zeigt.

In meinen Untersuchungen (besonders bei Mäusen) habe ich öfters gesehen, dass ein Theil des Knorpelgewebes der gewucherten, knorpelig umgewandelten Periostschicht einfach anliegt und durch schmale Zellschichten von derselben getrennt ist, was hinreichend Veranlassung geben kann, zu glauben, dass parostales Bindegewebe in Knorpel umgewandelt worden ist. Durch sorgfältige Untersuchungen an zahlreichen Präparaten, die grösstentheils in Serien geschnitten waren, habe ich aber fast ohne Ausnahme constatiren können, dass diese Knorpelinseln aus der gewucherten Periostschicht des anderen Fragmentes stammten und nicht aus dem parostalen Bindegewebe. Aber in anderen Fällen ist dem nicht immer so; beim Frosch z. B. konnte ich diesen Zusammenhang nicht wahrnehmen, vielmehr ging hier die äussere Schicht des Periostes allmählich in das parostale Bindegewebe über, das sich in knorpeliges Gewebe umgewandelt hatte. Ebenso sah ich an dem Bruchende, wo die Reizung des Gewebes sehr stark war, bei vielen anderen Thieren dasselbe Verhalten. Nach dieser Erfahrung glaube ich meine Ansicht dahin formuliren zu können, dass es mindestens sehr wahrscheinlich ist, dass das parostale Bindegewebe zum Theil befähigt ist, an der Callusbildung theilzunehmen. Diese Ansicht wird umsomehr Berechtigung finden, wenn man Präparate ins Auge fasst, in welchen die knorpelige Gewebswucherung weit über die deutlich vorhandene äussere Grenze der inneren Periostschicht hinausgeht. In diesen stark gewucherten Theilen, welche der Umgebung des Periostes entsprechen, habe ich häufig Reste von Muskelprimitivbündeln eingebettet gesehen. Das macht den Eindruck, als ob dieses Knorpelgewebe nicht aus dem Periost allein stammte, sondern auch aus dem gewucherten intramusculären Bindegewebe — eine Ansicht, die einstweilen von vielen Autoren getheilt, aber von anderen wieder bestritten wird. Die dem Knochen dicht anliegende Schicht des Periostes, die „Proliferationsschicht“ (Virchow) oder das „periostale Mark“ (Ranvier) ist als die specifische osteogenetische Zone zu betrachten. Man hat mit gewissem Recht diese Schicht deshalb als Ueberbleibsel des Gewebes

aus dem chondroostalen Blastem bezeichnet. Aber die scharfe Trennung des Periostes in zwei Schichten ist nicht immer möglich; an gewissen Stellen sieht man nicht selten das normale Periost, das nur aus wenigen (1—2—3) Reihen lang-spindelförmiger Zellen besteht, direct die ansetzenden Muskelprimitivbündel begrenzen, wie KÖLLIKER[1]) es auch erwähnt. Ausserdem ist manchmal auch zwischen der äusseren Periostschicht und dem intermusculären Bindegewebe keine scharfe Grenze zu ziehen. Wenn hier später eine ausgedehnte Knorpelbildung zum Vorschein kommt, so kann man nicht wissen, ob die zwischen den Muskelprimitivbündeln sich befindlichen Knorpelzellen ausschliesslich von den Zellen der Periostschicht herstammten. Aus den oben angeführten Gründen glaube ich eine gewisse Theilnahme des paraostalen Gewebes an der Bildung der Calluselemente annehmen zu dürfen.

Was schliesslich die Rolle des alten Knochengewebes bei der Callusbildung anbelangt, so findet die Meinung, die von früheren Autoren, wie ROKITANSKY, SCARPA, LOSSEN, HOFMOKL u. A. vertreten worden ist, heutzutage keine Anhänger mehr. Die Knochenzellen sind keine proliferationsfähigen Zellen mehr, können also keine progressive Erscheinungen darbieten.

Entwicklung von Knorpel im Callus fand ich bei allen Thieren. Seine Ausdehnung ist jedoch bei ein und derselben Thierspecies sehr verschieden. Es ist wohl begreiflich, weshalb seit früher Zeit so viel über die Frage gestritten worden ist, ob die Knorpelbildung ein regelmässiger Vorläufer des Knochencallus sei, oder nur bei gewissen Thieren und in einem gewissen Alter auftrete. VOLKMANN[2]) und KÖLLIKER[3]) behaupten, dass die Knorpelbildung constant bei Thieren vorkomme und nur selten beim Menschen; viele andere Autoren finden keinen Unterschied zwischen dem menschlichen und thierischen Callus.

Mich interessirt aber besonders die Frage, unter welchen Bedingungen der Knorpel sich entwickelt. Abgesehen von der Speciesverschiedenheit und dem Alter (nach meiner eigenen Erfahrung ist die Knorpelbildung stärker beim jungen Individuum als beim alten) spielen verschiedene Bedingungen eine Rolle bei der Knorpelbildung. RIGAL und VIGNAL[4]), die gleich anderen Autoren die „Irritation“ als Ursache des knorpeligen Callus betrachteten, erzielten eine überaus starke Knorpelbildung durch wiederholtes Bewegen der Bruchenden.

---

[1]) KÖLLIKER, Handbuch der Gewebelehre Bd. 1 1889 p. 297.

[2]) R. VOLKMANN, Krankheiten der Bewegungsorgane, Pitha-Billroth's Handbuch der Chirurgie Bd. II 2 1882 p. 372.

[3]) KÖLLIKER, Handbuch der Gewebelehre des Menschen Bd. 1 1889 p. 351.

[4]) RIGAL et VIGNAL, Sur la formation du cal, Comptes rendus de l'académie des sciences Tome 90 1880 p. 1218. Recherches expérim. sur la formation du cal etc., Arch. de physiologie 1881 p. 419 und 554.

RIGAL und VIGNAL unterscheiden drei Grade der Irritation und bemerken, dass nur bei „starker Irritation“ Knorpelgewebe sich entwickle, während bei der „schwachen“ und „zu starken“ Irritation (Eiterung) dies nicht der Fall sei. Manche Autoren wollen diesen Reiz des Gewebes mit einem äusseren, rein mechanischen Moment identificiren — mit Bewegung oder Druck. Für eine solche Anschauung spricht der „entwicklungsmechanische“ Gedanke von ROUX [1]), dass die Reibung, das Zusammenwirken von Druck und Flächenschieben (Abscheerung), die Bedingung zur Entstehung des hyalinen Knorpels sei. Ebenso schreibt KASSOWITZ [2]) dem „Druck“ das Hauptmoment zu. STUBENRAUCH's [3]) Experimente an Rippen und Schulterblatt u. s. w. bestätigen auch, dass die starke Dislocation und Verschiebung den knorpeligen Callus zur Folge hat. Unter den neuesten Autoren behauptet auch KAPSAMMER [4]), dass „je grösser die Discolation, je ungenügender der Verband, desto grösser die Knorpelinsel“ (p. 160) sei; er macht besonders darauf aufmerksam, dass eine Knorpelbildung aber nur in der Nähe der Bruchebene stattfinde.

Meine Untersuchungen an verschiedenen Thieren ergaben in mancher Beziehung den gleichen Befund wie den von den Autoren erwähnten; aber gleichwohl bleibt die Frage offen, ob wirklich die „Bewegung“ allein die directe Ursache der Knorpelbildung ist, ob der „Reiz“, der dort herrscht, ohne Weiteres mit der „Bewegung“ oder mit dem „Druck“ identificirt werden kann. Bei Vögeln, z. B. bei Tauben, kann die Ulnafractur eine starke Knorpelbildung erzeugen, trotzdem die Fragmente durch den unversehrten Radius, der als Schiene dient, ziemlich gut fixirt werden und die Thiere nach Vollziehung der Fractur kaum ihren Flügel bewegen. Dem gegenüber finde ich bei wohlgenährten Tritonen und Eidechsen, die ihre Extremitäten sehr lebhaft bewegen, nur eine geringfügige, unter Umständen auch gar keine Knorpelbildung, ein Beweis dafür, dass die Intensität der Knorpelbildung vor allen Dingen von der Thierart abhängt. Wenn man ferner die Entwicklung der Knorpelinseln von dem ersten Stadium an genau verfolgt (besonders bei Mäusen), so nimmt man wahr, dass die erste Entwicklung der Knorpelinseln nicht immer an der Stelle stattfindet, wo die „Bewegungen“, d. h. Stoss, Druck und Schieben der Fragmente am stärksten sind; die Bildung der Knorpelinseln im Callus stimmt also der Localität nach nicht immer mit dem Orte der genannten Einwirkungen überein.

---

[1]) ROUX, Gesammelte Abhandlung Bd. 2 1895 p. 227.

[2]) KASSOWITZ, Die normale Ossification etc., Wiener med. Jahrbücher 1879 p. 145.

[3]) STUBENRAUCH, Experim. und klin. Untersuchungen über die Callusbildung an den platten Knochen, Inaug.-Diss., Würzburg 1887.

[4]) KAPSAMMER, Zur Frage der knorpeligen Callusbildung, Virchow's Archiv Bd. 152 1898 p. 157.

Ich sah öfters bei meinen Untersuchungen, besonders bei Mäusen, eine ziemlich beträchtliche Knorpelinsel sich an der vorderen Seite des oberen Fragmentes der Tibia entwickeln, wenn die Fragmente eine starke Dislocalisation ad axin et ad longitudinem zeigten, und das Bruchende des unteren Fragmentes an die hintere Fläche des oberen Fragmentes stiess, somit die am stärksten der Bewegung ausgesetzte Stelle die hintere Fläche des oberen Fragmentes und nicht die vordere Fläche betraf. Die Knorpelbildung an der hinteren Seite, d. h. an der Seite des geöffneten Winkels, nimmt zwar ebenfalls zu; wenn man aber Ort und Stelle der Entwicklung derselben an zahlreichen Präparaten — sowohl im Längs- als auch im Querschnittsbild — genau untersucht, so kann man sehen, dass die Knorpelbildung nicht immer da am stärksten auftritt, wo Stoss- und Druckwirkungen stattfinden. Bei anderen Thieren, z. B. bei Fröschen, besass die vordere Fläche des oberen Fragmentes bei einer gleichen Dislocation gewöhnlich keine Knorpelinsel, sondern nur osteoide Substanz in geringfügiger Ausdehnung, während an der hinteren Fläche sich Knorpelgewebe bildete und durch weitere Entwicklung den bleibenden Callus bildete. Daraus ergiebt sich, dass die „Bewegung“ keine absolute und directe Ursache für die Entwicklung des Knorpelgewebes ist, und dass zwischen beiden kein regelmässiges Verhältniss besteht. Bei starker Dislocation der Fragmente, wo selbstverständlich eine stärkere Irritation vorhanden ist, und zur Fixation der Bruchenden ein ausgedehnterer Callus nöthig ist, findet auch eine stärkere Knorpelbildung statt. Die Dislocation der Fragmente, resp. die Bewegung, übt auf das Gewebe einen so starken Reiz aus, dass die ganze der Zelle innewohnende Energie sich entfaltet und infolgedessen auch an gewissen Stellen eine stärkere Knorpelbildung entsteht. In diesem Sinne könnte die „Bewegung“ als eine Ursache für die Knorpelbildung aufgefasst werden, aber nicht als einzige directe, absolute Ursache, da keine genaue Uebereinstimmung zwischen dem Orte der Knorpelwucherung und dem Orte der Bewegung oder Reibung besteht.

Der wichtigste Factor in der Knorpelbildung ist in der Anlage des Periostes gelegen und es erklärt sich daraus das verschiedene Verhalten bei den einzelnen Thierspecies.

Eine weitere Bedingung für eine reichliche Knorpelbildung ist der gute Ernährungszustand des Gewebes. Wie sehr auch die Thierspecies für die Knorpelbildung geeignet sein mag, und wie stark die Bewegung und Dislocation auch ist, so wird kein beträchtliches Knorpelgewebe sich bilden, wenn die allgemeine oder locale Ernährung ungünstig ist, was ich bei meinen Untersuchungen an ausgehungerten Fröschen, Tritonen und Salamandern u. s. w. oft zu beobachten Gelegenheit hatte.

Ebenso verhält es sich bei dem mit etwas festem Verband versehenen Unterschenkel der Mäuse. Hier müssen wir ausser der Fixation der Fragmente noch das andere Moment berücksichtigen, dass nämlich

das Gewebe, besonders das Periost, durch den festdrückenden Verband in seiner Ernährung einigermaassen beeinträchtigt wird; die locale Ernährungsstörung ist auch durch die Veränderung des umgebenden Gewebes (z. B. des Muskels) leicht zu erkennen. Somit kann man es verstehen, dass die Behauptung von M. B. Schmidt: „man wird danach den höheren Grad der Callusbildung nicht als Ursache der Knorpelproduction, sondern als derselben koordinirt ansehen dürfen“ [1]) richtig ist, und auch im gewissen Sinne Foerster's [2]) Angabe zutrifft, der meint, dass der Knorpel sich nur dann vorfinde, wenn die Bildung des Callus eine sehr üppige und luxuriirende ist. Die Knorpelbildung ist also die Folge der genügenden Irritation desjenigen Gewebes, das die dazu geeignete Anlage besitzt. In seltenen Fällen kann sie auch im Knochenmark auftreten.

IV.

Unter den histologischen Vorgängen, welche sich bei der Callusbildung abspielen, ist zunächst die Entstehung der Osteoblasten, also des zelligen Keimgewebes, aus welchem weiterhin die verschiedenen Bestandtheile des Callus sich bilden, von Interesse. Da indessen diese Frage durch die Untersuchungen von Krafft [3]) über die Genese der periostalen Callus in gründlicher Weise untersucht ist und die Vorgänge genau festgestellt sind, übergehe ich diese Phase der Entwicklung des Callusgewebes. Ich wende mich danach sofort zur Besprechung der Genese der Grundsubstanz des osteoiden Gewebes und damit auch des Knochengewebes, und beginne mit der Schilderung jener Vorgänge, bei denen das osteoide Gewebe direct aus zelligem Gewebe, also nicht durch Vermittlung eines knorpeligen Zwischenstadiums entsteht.

Um die Frage nach der Herkunft der Grundsubstanz zu entscheiden, ist es nothwendig, ein Mittel zu besitzen, welches durch seine chemische Reaction, resp. durch eine specifische Tinction die Grundsubstanz scharf von den Zellen selbst unterscheidet und dadurch sie schon in ihrer ersten Entstehung erkennen lässt. Diesen Zweck konnte ich mit der Hansen-schen Farbeflüssigkeit [4]) befriedigend erreichen, besonders gut, wenn ich

---

[1]) M. B. Schmidt, l. c. p. 191.

[2]) Foerster, Handbuch der spec. path. Anatomie II. Auflage 1863 p. 867.

[3]) Krafft, Zur Histogenese des periostalen Callus, Ziegler's Beiträge Bd. I 1886.

[4]) Die Hansen'sche Färbeflüssigkeit (Fr. C. C. Hansen, Eine zuver-

eine Vorfärbung mit Hämatoxylin vornahm. Mittelst dieser Flüssigkeit färbt sich die osteoide Grundsubstanz tief roth und hebt sich sowohl von der blassblau-rothen oder blau gefärbten Knorpelgrundsubstanz als von dem gelb oder bräunlichgelb gefärbten Zellprotoplasma sehr scharf ab. Ich habe ausserdem noch verschiedene Färbeflüssigkeiten angewendet, aber keine derselben übertraf die HANSEN'sche, sodass ich später zu diesem Zweck ausschliesslich diese benutzte.

Die Anordnung des osteoiden Gewebes in der Callusmasse lässt im Allgemeinen zwei Haupttypen erkennen, die allerdings durch Zwischenformen untereinander verbunden sind. Die eine kennzeichnet sich dadurch, dass die osteoiden Balken, dichotomisch sich theilend, fortschreiten, indem sie immer ein Blutgefäss inmitten eines zelligen Gewebes umschliessen. Der zweite Typus ist dagegen charakterisirt durch eine osteoide Substanz, die mehr oder weniger eine dichte, zusammenhängende Schicht bildet. Ich bin überzeugt, dass der erste Typus gewöhnlich dann auftritt, wenn das osteoide Gewebe sich rasch entwickelt, während der zweite bei einem langsamen Wachsthum vorkommt. Die erste Entwicklungsart habe ich am schönsten bei Tauben beobachten können, vor Allem an der rasch fortschreitenden endostalen Bildung des osteoiden Gewebes; für die zweite Art findet sich das beste Beispiel im langsam sich entwickelnden osteoiden Gewebe bei Fröschen und Eidechsen. Eine Zwischenform, oder, wenn man will, eine dritte Art bildet ein aus Faserbündeln zusammengesetztes Gewebe, das Auswüchse aus dem Knochen bildet. Bei den osteoiden Balken der erstgenannten Art sind die Blutgefässe von den Balken stets durch lockeres Zellgewebe getrennt; sind die Balken deutlich ausgebildet, so sind sie oft von einer dichteren Zelllage, einem Osteoblastenlager, bedeckt.

Das erste Auftreten der Grundsubstanz ist zwar durch die HANSEN'sche Färbung gut zu erkennen; es hält indessen schwer zu entscheiden, in welcher Beziehung sie zu den Zellen steht, ob sie intra- oder intercellulär

---

lässige Bindegewebsfärbung, Anatom. Anzeiger XV 1898 p. 151) besteht aus einer Mischung von 100 ccm kaltgesättigter, wässeriger Pikrinsäure und 5 ccm 2 % wässeriger Säurefuchsinlösung. Man nimmt 3 ccm von dieser „Stammlösung“ und dazu 1—3 gtt. von 2 % Essigsäure. Das Präparat bleibt darin 1—2—20 Minuten; schnell spülen (2—4 Sec.) in 3 ccm dest. Wasser + 2 gtt. angesäuerter Färbeflüssigkeit; dann, nachdem das Präparat vorsichtig von überflüssigem Wasser befreit ist, bringt man es in 5 ccm 96 % Alkohol; mehrmals wechseln; absolut. Alkohol; Xylol; Balsam. Nach Angabe von HANSEN darf der Schnitt nicht in Oel kommen. Die Knochenschnitte aber schrumpfen manchmal, wenn sie direct vom absoluten Alkohol in Xylol kommen. Ich habe deswegen die Präparate vom absoluten Alkohol immer zuerst schnell in Bergamott-Oel und dann zwei Mal in Xylol gebracht. Auf diese Weise konnte ich immer glatte Präparate erzielen, und es schadet dieses Verfahren in keiner Beziehung.

auftritt. Es sind auch in dieser Frage die Ansichten der Autoren sehr getheilt.

Bonome[1]) betont in seiner Untersuchung über die Knochenregeneration, dass der peripherische Theil des Protoplasmas der Osteoblasten in der Bildung der osteoiden Grundsubstanz aufgehe, und ebenso hat sich auch Strelzoff[2]) geäussert. Waldeyer[3]), Heitzmann[4]) etc. vertreten die Meinung, dass das Zellprotoplasma sich in Grundsubstanz umwandle, während Gegenbaur[5]) die Grundsubstanz als ein Ausscheidungsproduct der Zellen erklärt, welches die Zellen umschliesst. Die Ansicht von der directen Umwandlung des Zellprotoplasmas in Grundsubstanz wird durch neuere Forschungen über die Histogenese der fibrillären Grundsubstanz des gewöhnlichen Bindegewebes gestützt.

Flemming[6]) hat die intracellulare Genese der Bindegewebsfibrillen mit Bestimmtheit nachgewiesen. Er glaubt, „dass in der That in den peripherischen Schichten des Zellleibes selbst die Bildung von Fäserchen stattfindet“ (p. 221). F. Reinke[7]) nimmt auch von elastischen Fasern einen intracellularen Ursprung an, indem er (bei Salamanderlarven) Zellen mit starkgefärbten feinen Bündeln von Fibrillen im Protoplasma beschreibt, die er für die Anlage elastischer Fasern hält. Demgegenüber wurde von anderen Autoren wieder die extracellulare Entwicklung der bindegewebigen Intercellularsubstanz betont. So beschreibt z. B. v. Ebner[8]) extracellulare Entwicklung der Bindegewebsfibrillen in der Faserscheide der Chorda der Cyclostomen und Ranvier[9]) lässt die elastischen Fasern und Membranen ausserhalb der Zellen entstehen, ebenso die Bindegewebsfibrillen. Gegenüber der jetzt weit verbreiteten Ansicht, dass die Bindegewebsfibrillen directe Abkömmlinge der Zellen sind und aus deren

---

[1]) Bonome, Zur Histologie der Knochenregeneration, Virchow's Archiv Bd. 100 1885 p. 293.

[2]) Strelzoff, Ueber die Histogenese der Knochen, Untersuchungen aus dem pathologischen Institut zu Zürich Heft 1 1873 p. 1.

[3]) Waldeyer, Ueber den Ossificationsprocess, Archiv für mikroskop. Anatomie Bd. I 1865 p. 355.

[4]) Heitzmann, Studien am Knochen und Knorpel, Wiener med. Jahrbücher 1872 p. 339.

[5]) Gegenbaur, Ueber die Bildung des Knochengewebes, Jenaische Zeitschrift für Medicin u. Naturwissenschaft Bd. 1 1864 p. 343.

[6]) Flemming, Zur Entwicklungsgeschichte der Bindegewebsfibrillen, Internationale Festschrift für R. Virchow, I. Abtheilung 1891 p. 213.

[7]) Reinke, Zellstudien, Archiv für mikroskop. Anatomie Bd. 43 1894 p. 377.

[8]) V. v. Ebner, Ueber den feineren Bau der Chorda dorsalis von Myxine, nebst weiteren Bemerkungen über die Chorda von Ammocoetes, Sitzungsberichte der kaiserl. Academie der Wissenschaften in Wien, Mathem.-naturw. Classe, Bd. CIV Abth. III Juni 1895 p. 124.

[9]) Ranvier, Technisches Lehrbuch der Histologie, Leipzig 1888 p. 388.

Protoplasma entstehen, hält auch MERKEL[1]) seine frühere Meinung aufrecht, indem er behauptet, „dass daselbst die Bindegewebsfibrillen unabhängig von den Zellen in der Intercellularsubstanz entstehen"; er glaubt, dass die Grundsubstanz sich aus Zellen ausscheide und die Faserbildung dann erst darin auftrete.

ZIEGLER[2]) nimmt an, dass die Bindegewebsfibrillen des unter pathologischen Verhältnissen entstehenden Bindegewebes eine doppelte Genese haben, indem sie sich bald direct von den Zellen abspalten, bald erst secundär in einer zuvor sich bildenden homogenen Zwischensubstanz auftreten.

Durch meine eigene Erfahrung habe ich nach langem Hin- und Herschwanken ebenfalls die Ueberzeugung gewonnen, dass die Entstehung der osteoiden Grundsubstanz nicht auf eine einzige Art geschieht, dass vielmehr manche Verschiedenheiten dabei vorkommen. Wenn bei Tauben an einem rasch wachsenden Theile des Callusgewebes das jüngste Stadium der osteoiden Grundsubstanz 3—4 Tage nach der Fractur an einwandfreien Präparaten genau untersucht wird, so zeigt sich eine ganz geringe, scheinbar homogene und durch die HANSEN'sche Färbung tiefroth gefärbte Substanz zwischen den grossen, glattrandigen Zellen (Taf. XVII Fig. 2b); am Rande dieser Zellen ist niemals ein directer Uebergang irgend welcher Art in die Grundsubstanz zu bemerken. Immer erscheint die Grenze des Zellleibes an der rothgefärbten Grundsubstanz ganz scharf; es kam mir oft vor, wie wenn die scheinbar veraltete Theorie von der Ausscheidung der Grundsubstanz doch nicht ganz unrichtig wäre. Wenn man ein solches Bild vor Augen hat (Fig. 2), so kann man nicht mehr daran zweifeln, dass eine intercellulare Entwicklung vorkommt. Diese feine Intercellularsubstanz, welche die Zelle oft rings umgiebt, hat durchaus keinen directen Zusammenhang mit dem Zellprotoplasma, sodass jeder Verdacht, diese feinen Streifen könnten Fortsätze einer Zelle sein, ausgeschlossen ist. Auch bei anderen Thieren, wie z. B. bei Mäusen, habe ich ähnliche Bilder beobachtet, wenn ein ganz junges Stadium der Entwicklung untersucht wurde. Ich sah sie ferner auch bei Eidechsen, nur mit dem Unterschiede, dass die fibrilläre Grundsubstanz, welche das erste Stadium des osteoiden Gewebes darstellt, in ihren Hauptzügen senkrecht zur Oberfläche des Knochens (Taf. XVII Fig. 3b) gestellt war; doch fehlte es auch nicht an Anastomosen zwischen Hauptstrahlen der Fibrillenzüge. Eine strenge Scheidung zwischen Zellprotoplasma und Faserzügen ist auch hier sehr deutlich.

---

[1]) MERKEL, Zur Histogenese des Bindegewebes, Verhandlungen der anatom. Gesellschaft, neunte Versammlung in Basel vom 17.—20. April 1895 p. 41. (Vergleiche: Verhandlungen der Nürnberger Naturforscherversammlung 1893 II. Theil 2. Hälfte p. 399.)

[2]) ZIEGLER, Lehrbuch der allgemeinen Pathologie, Jena 1898.

Die Fasern, welche die osteoide Grundsubstanz bilden, hängen jeweilen direct mit dem alten Knochenschaft zusammen (Taf. XVII Fig. 2 und 3). Das Bild ist demjenigen der Entwicklung der SCHARPEY'schen Fasern sehr ähnlich, kann sogar in mancher Beziehung ihm gleichgestellt werden. In ähnlicher Weise wie die Bildung des osteoiden Gewebes vollzieht sich auch die Bildung der Grundsubstanz des hyalinen Knorpels, indem auch hier die hyaline Grundsubstanz zwischen den Zellen, scharf geschieden von denselben, auftritt.

Ich will mit dieser Angabe über die Entwicklung der hyalinen und fibrillären Grundsubstanz die Entstehung von Bindegewebsfibrillen durch eine Faserbildung im Zellprotoplasma nicht leugnen, um so weniger als ich eine solche Entstehung im späteren Stadium der Callusbildung selbst beobachtet habe.

ZIEGLER hat in seiner bekannten „Untersuchung über pathologische Bindegewebs- und Gefässneubildung“ [1]) diese Art der Faserbildung ebenfalls geschildert und abgebildet. Diese Umwandlung kann sich aber nur in solchen Zellen vollziehen, die sich in einem gewissen vorgerückten Stadium befinden; die ganz jungen Zellen sind nicht dazu fähig. Es ist daher sehr begreiflich, dass SPULER [2]) bei den in Theilung begriffenen Zellen nur eine abgerundete Gestalt und regelmässigen Contour wahrnahm und keine Umwandlung in Fibrillen erkennen konnte; die Zellen waren noch nicht alt genug, um diese fibrilläre Umwandlung durchzumachen.

Wenn die Bildung der osteoiden Grundsubstanz weiter fortschreitet, so zeigt sich das Verhalten derselben zu den Zellen zum Theil etwas geändert. Bei Sperlingen sah ich zuweilen einen Kern mitten in einem Strang osteoider Grundsubstanz (Taf. XVII Fig. 4 b c), an deren beiden Seiten sich eine Reihe Osteoblasten dicht angelegt hatten; um diesen Kern (c), dessen Längsachse gewöhnlich derjenigen der Grundsubstanz entsprach, befand sich ein Saum von feinkörnigem Protoplasma, das ohne scharfe Grenze nach allen Richtungen hin, besonders der Länge nach, allmählich in die Grundsubstanz überging. Es erhebt sich hierbei die Frage, ob diese Zelle durch Umwandlung ihres Leibes die osteoide Substanz producirt hat, oder ob sie durch die Bildung und das Wachsthum der umgebenden Grundsubstanz in mehr passiver Weise durch Rückbildung des Protoplasmas verkleinert worden ist. Die Untersuchung der jüngsten Stadien der Bildung von Grundsubstanz macht letzteres wahrscheinlich, aber es kann, in Berücksichtigung anderer Erfahrungen, die erste Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden. Jedenfalls zeigt uns dieser Befund, dass das Zellprotoplasma an der Bildung

---

[1]) 1876, Würzburg.

[2]) SPULER, Beiträge zur Histologie und Histogenese der Binde- und Stützsubstanz, Anatomische Hefte XXI. Heft 1896 p. 117.

der osteoiden Grundsubstanz mehr oder weniger in directer Weise theilnehmen kann. Das Bild hat in mir die Meinung wach gerufen, dass von Blutgefässen weitab liegende Zellen eine directe Umwandlung in Grundsubstanz durchmachen können, und dass alsdann durch weitere Ausbildung der letzteren und durch das Ansetzen von Osteoblasten die erste Anlage eines osteoiden Balkens entstehen kann. Diese Auffassung scheint darin eine thatsächliche Stütze zu haben, dass ich bei anderen Thieren, besonders bei Mäusen, nicht sehr selten im gewucherten Periost eine solche Zelle vereinzelt beobachten konnte, die im Vergleich zu den anderen Periostzellen schmal gestaltet und mehr senkrecht zu dem Knochenschaft gestellt war.

Ich halte danach die directe Bildung fibrillärer und damit auch osteoider Grundsubstanz aus Zellprotoplasma schon im ersten Stadium der Entwicklung des osteoiden Gewebes für möglich, lasse aber doch diese Frage unentschieden, da ich kein ganz einwandfreies Bild zum Beweise dieser Annahme gefunden habe, während ich häufig genug Bilder sah, die mir die intercellulare Entstehung der fibrillären Grundsubstanz des osteoiden Gewebes zu beweisen scheinen.

In älteren Stadien der Bildung des osteoiden Gewebes, bei langsam fortschreitendem Process, habe ich bei Säugethieren, Amphibien und Reptilien noch ein anderes Verhalten beobachtet. Die an dem Knochenschaft liegenden Zellen lassen keine scharfe Abgrenzung gegen die intercellulare roth gefärbte Grundsubstanz wahrnehmen, sind vielmehr fast in toto roth gefärbt; es tritt sozusagen die rothe Substanz in dem peripheren Theil der Zelle selbst auf und geht in die eigentliche Grundsubstanz über, ohne ihren intra- oder intercellulären Ursprung erkennen zu lassen. Die Kerne sind in ihrer Gestalt wohl erhalten und intensiv gefärbt. Der den Kern direct umgebende Theil des Zellprotoplasmas ist gelblich roth gefärbt, die Grenze der beiden Zonen ist wenig scharf, das Zellprotoplasma zeigt weder eine faserige noch netzartige Structur. Hier ist also eine gewisse Theilnahme des Zellprotoplasmas an der Bildung der Grundsubstanz nicht zu verkennen. Dieser Typus der Bildung des osteoiden Gewebes kann höchst wahrscheinlich in späteren Stadien eine erhebliche Ausbreitung erlangen. Bei Fröschen konnte ich ihn schon in den ersten Stadien der Entwicklung des osteoiden Gewebes wahrnehmen.

Wie sich auch die erste Entwicklung der osteoiden Substanz verhalten mag, eines ist als ein regelmässiger Befund zu erkennen, das ist, dass die Osteoblasten bei weiterer Ausgestaltung des osteoiden Gewebes sich verkleinern und auch an Zahl abnehmen, während die Grundsubstanz zunimmt. Bei diesem Vorgang werden die Zellen nicht etwa nur durch den steigenden Druck der umgebenden Grundsubstanz mechanisch und in passiver Weise verkleinert, manche Bilder zeigen vielmehr, dass das Zellprotoplasma in seinen peripheren Theilen allmählich sich in die roth

gefärbte Substanz umwandelt. Ein Theil Zellen erhält sich dauernd in verkleinerter Form, während andere verschwinden, indem ihr Protoplasma für den Ausbau der Grundsubstanz verbraucht wird. Hierbei finde ich zweierlei Unterschiede: die eine Zelle verschwindet ganz allmählich und verliert dabei ihre scharfe Abgrenzung; die andere wird in toto roth gefärbt, behält aber zunächst noch ihre rundliche Form und ihre Abgrenzung. Der Unterschied in der Deutlichkeit des Zellencontour wird hauptsächlich durch die verschiedenartige Schnelligkeit des Verbrauchs der Zelle hervorgerufen. Wenn der Verbrauch der Zellsubstanz sehr langsam vor sich geht, so vollzieht sich am Rande die Verschmelzung des Protoplasmas mit der Grundsubstanz nur ganz allmählich, bei raschem Uebergang verändert sich die Zelle in toto. Der allmähliche Uebergang der peripheren Partie des Protoplasmas in die osteoide Grundsubstanz findet ein Analogon in der Bildung der Knorpelkapsel in der hyalinen Knorpelsubstanz, die zu erforschen mir bei meinen Untersuchungen hinreichend Gelegenheit geboten war. In jüngeren Stadien der Knorpelbildung (Taf. XVII Fig. 5 a) sind die Knorpelzellen von der Grundsubstanz scharf geschieden. In älteren Stadien nimmt der periphere Theil der Knorpelzelle allmählich eine gleiche Färbung an (Fig. 5 b) wie die Knorpelkapsel oder die Grundsubstanz, sodass eine scharfe Abgrenzung der Zelle schwieriger wird. Eine scharfe Trennung in einzelne selbständige Schichten (in ein Endoplasma und in ein Ektoplasma, wie sie HANSEN [1]) bei seiner Untersuchung über das Knorpelgewebe zu erkennen vermochte) konnte ich in meinen Fällen nicht erkennen.

Das Ergebniss der angeführten Untersuchungen über die Bildung der Grundsubstanzen lässt sich dahin zusammenfassen, dass bei der Entwicklung von osteoidem Gewebe und von Knorpelgewebe aus zelligem Keimgewebe die Entwicklung der Grundsubstanz intercellulär beginnt, dass aber bei weiterem Ausbau derselben auch Theile des Protoplasmas sich in Grundsubstanz umwandeln.

Die Bildung des osteoiden Gewebes und des Knochens aus Knorpelgewebe wird durch Vascularisation des Knorpels (Fig. 9 b c) eingeleitet und erfolgt alsdann theils durch Metaplasie des noch erhaltenen Knorpels (a) theils durch Neoplasie (d) in dem neugebildeten Markgewebe.

Bei der normalen endochondralen Ossification sollen nach KÖLLIKER [2]),

---

[1]) HANSEN, Ueber die Genese einiger Bindegewebsgrundsubstanzen, Anatom. Anzeiger XVI. 1899 p. 417.

[2]) KÖLLIKER, Dritter Beitrag zur Lehre von der Entwicklung der Knochen, Würzburger Verhandlungen der physik.-med. Gesellschaft Bd. IV 1873 p. 34.

Stieda[1]), Strelzoff, Leser[2]) und Anderen die Knorpelzellen völlig zu Grunde gehen und die Knochenbildung ausschliesslich durch Markzellen, resp. Osteoblasten erfolgen. Meine Untersuchungen bei Vögeln und Säugethieren ergeben, dass bei der Fracturheilung auch eine Knochenbildung durch Metaplasie von Knorpelgewebe vorkommt.

Diesen Vorgang konnte ich Dank der Hansen'schen Färbeflüssigkeit gut constatiren, besonders wenn ich eine Vorfärbung mit Hämatoxylin vornahm oder eine combinirte Färbung mit Thionin in Anwendung brachte. Die Knorpelgrundsubstanz färbt sich mit Hämatoxylin ausschliesslich blauviolett und mit Thionin schwarzblau. Letzteres tingirt ausserdem die intracapsularen Körner der Knorpelzellen intensiv blau. Der Contrast in der Färbung des Knorpelgewebes gegenüber dem osteoiden Gewebe erscheint dadurch sehr auffallend. Mit der Entwicklung der Blutgefässe im Knorpelgewebe beginnt die Grundsubstanz des Knorpels um diese erste Anlage des primären Markraumes herum sich roth zu färben (Taf. XVII Fig. 6 b c). Die bisher sich blaufärbende, hyaline, chondringebende Grundsubstanz wandelt sich direct in die osteoide Grundsubstanz um. Im Grenzbezirk gehen beide Substanzen allmählich in einander über. Die Knorpelzellen werden dadurch in directer Weise zu Zellen des osteoiden Gewebes und weiterhin des Knochengewebes, indem sie sich verkleinern und in zackige Höhlen zu liegen kommen. Die Knorpelkapsel (Taf. XVII Fig. 6 c) wird am spätesten in osteoide Substanz umgewandelt; in der Uebergangszone zwischen dem osteoid metaplasirten und dem noch erhaltenen typischen Knorpelgewebe sah ich oft vereinzelte Knorpelzellen, die durch ihre schmale blaue Kapsel und rundliche Gestalt leicht zu erkennen sind, mitten in der rothgefärbten osteoiden Grundsubstanz. Die am längsten erhaltene Knorpelkapsel geht indessen ebenfalls allmählich in die osteoide Grundsubstanz

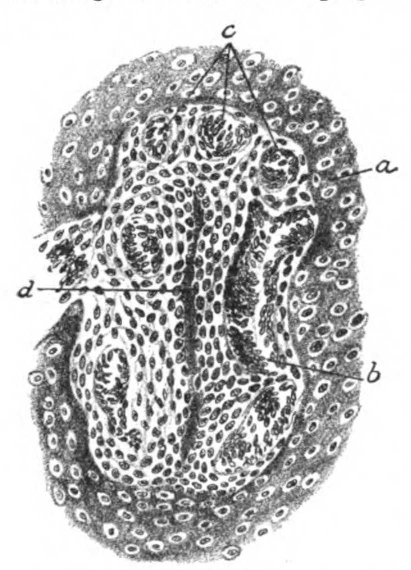


Fig. 9.
Entstehung osteoider Substanz aus dem Knorpel und innerhalb eines neugebildeten Markraumes (Taube, 50 Tage alte Fractur). *a* Knorpelgewebe, welches an den vom Markraum begrenzten Theilen in osteoides Gewebe übergeht; *b c* Blutgefässe mit Blutzellen; *d* osteoide Substanz mit Osteoblasten im Markraum. (Zeiss, Oc. II Obj. DD.)

[1]) Stieda, Die Bildung des Knochengewebes, Festschrift des Naturforschervereins zu Riga, Leipzig 1872 (siehe p. 13 u. 40).

[2]) Leser, Ueber die histolog. Vorgänge an der Ossificationsgrenze, Archiv für klin. Chirurgie Bd. 37 1888 p. 511.

über, wonach die betreffenden Knorpelzellen die Beschaffenheit der Knochenzellen annehmen. Es ist daher wohl begreiflich, dass nicht selten sich Balken vorfinden, in deren mittleren Partie noch typisches Knorpelgewebe gelegen ist, während die äussere, an den Markraum angrenzende Partie aus osteoidem Gewebe besteht. Hat sich im Knorpel ein Markraum gebildet, so kann an der einen Seite desselben Knochenbildung durch Metaplasie des Knorpels stattfinden, während an der anderen Seite die Markraumbildung auf Kosten des Knorpels fortschreitet.

Ohne das regelmässige Verhältniss zu den Blutgefässen und den Markräumen zu zeigen, bilden sich im Knorpel nicht selten auch feine fibrilläre, tiefroth gefärbte Streifen, die entweder gerade verlaufen oder sich in der blauviolett gefärbten Knorpelsubstanz vielfach durchflechten. An der ersten Entwicklung dieser fibrillären Gebilde nimmt das eigentliche Zellprotoplasma keinen Theil. Diese Streifen treten als einzelne feine Fasern oder auch als Faserbündel auf. In inniger Beziehung stehen diese Fasern manchmal zu Knorpelkapseln, die ihre Eigenschaft, durch Hämatoxylin blaugefärbt zu werden, verloren und eine intensiv rothe Farbe angenommen haben. Solche Kapseltheile werden dicker und ihre rothe Farbe geht allmählich in das Blauviolett der knorpeligen Grundsubstanz über. Dieses Verhältniss erinnert an das Bild, welches Hansen in seiner Untersuchung über den Discus intervertebralis giebt; wenn die erwähnten collagenen Fasern im Querschnitt getroffen werden, so entsteht, obwohl nicht häufig, ein, Hansen's „fibrillogenen Sternen“ ähnliches Bild. In dieser Weise kann sich der hyaline Knorpel unter Vermehrung der Fasern in ein Gewebe verwandeln, welches aus einer faserigen, sich durchflechtenden, collagenen Intercellularsubstanz und darin eingebetteten Zellen besteht. Diese fibrilläre Substanz ist also im Grunde genommen ohne directe Einmischung der Zellen entstanden. Inwieweit später dieses Gewebe Kalksalze aufnimmt und sich in wirkliches Knochengewebe umwandelt, konnte ich in meinen Präparaten nicht exact bestimmen, aber ein Theil desselben bildet sich sicherlich zu Knochen aus. Diese Veränderungen in der Grundsubstanz und andere weiter zu erwähnende Thatsachen führen zu dem Schluss (wie Hansen auch betont), dass die Grundsubstanz ohne directe Einwirkung der Zellen eine gewisse formative Thätigkeit entwickeln kann, also keine tote Substanz ist. Die im Knorpel neugebildete, feinstreifige, fibrilläre Grundsubstanz tritt meist senkrecht zum Knochenschaft gerichtet zwischen den Zellen auf, im Periost sowohl als in der gewucherten, inneren Knochenhaut; die Grundsubstanz des alten Knochenschaftes setzt sich mit ihr in derartig innige Verbindung, dass es den Anschein hat, als gingen die faserigen Streifen direct von der Grundsubstanz des alten Knochen-

gewebes aus. Ebenso geht auch die Grundsubstanz des Knochenschaftes ohne scharfe Grenze in die fibrilläre Zwischensubstanz, welche zwischen den neugebildeten Osteoblasten auftritt, über. Das Verschmelzen beider Grundsubstanzen ist hier so innig, dass es den Anschein hat, als gehe das ganz junge osteoide Gewebe direct aus dem alten Knochen hervor.

Die neoplastische Bildung der osteoiden Grundsubstanz in dem knorpeligen Callus vollzieht sich zunächst innerhalb der neu entstandenen Markräumen des Knorpels (Fig. 9 d) und geht durch eine Wucherung und Aneinanderlagerung von Osteoblasten von statten, also in derselben Weise, wie bei der directen Bildung von osteoidem Gewebe aus dem wuchernden Periost oder Knochenmark. Sodann können sich auch dem durch Knorpelmetaplasie entstandenen osteoiden Gewebe Osteoblasten auflagern und alsdann neues osteoides Gewebe bilden. Es können sich also metaplastische und neoplastische Ossificationen untereinander verbinden.

Die Bildung von osteoidem Gewebe, resp. von Knochen, durch Metaplasie von Knorpel- oder Bindegewebe möchte ich als einen wichtigen Vorgang bei der Callusbildung noch besonders hervorheben. Dieser Uebergang von einer Bindesubstanz in eine andere zeigt, dass man den Begriff der Specificität der Zellen nicht zu eng fassen darf.

Die Ansicht, die z. B. L. Bard, ein energischer Vertreter der Specificität der Zellen, mit Schärfe betont: „La cellule cartilagineuse et la cellule osseuse ne représentent ni deux variétés de la même espèce, ni deux stades différents d'évolution d'une seule espèce; elles constituent simplement deux espèces distinctes de fonctions physiologiques voisines, et appelées par le plan normal du développement de l'individu, à se succéder l'une à l'autre dans certains organes, substitution et nullement par transformation“ [1]) ist meines Erachtens bei physiologischen sowohl, als auch bei pathologischen Vorgängen nicht zutreffend. Bard hebt zwar mit Recht die Eigenschaft der ausgebildeten Zellen hervor, dass sie nicht in andere Zellarten übergehen; aber ich möchte doch bemerken, dass die Möglichkeit der Metaplasie in gewissen Grenzen und unter gewissen Bedingungen gerade die „Fixité héréditaire“ für eine bestimmte Zell- und Gewebsart ist. Die Metaplasie der Grundsubstanz und der Zellen erscheint mir als ein hochinteressanter und wichtiger Vorgang in der Pathologie.

Die Bildung der gefässhaltigen Markräume im Knorpel lässt sich am besten bei Tauben und jungen Säugethieren verfolgen.

Bajardi [2]) hat in seiner Untersuchung über Callusbildung betont,

---

[1]) Bard, La spécificité cellulaire, Paris 1899, p. 32.

[2]) Bajardi, Ueber die Bildung und Rückbildung des Callus bei den Brüchen der Röhrenknochen, Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre Bd. 12 1881 p. 436.

dass die Vascularisation des Knorpels dann beginne, wenn die Umwandlung des fötalen Knorpels in fertigen erfolgt sei. Ich habe absichtlich diese Bezeichnung für das Gewebe nicht gebraucht, stimme aber mit ihm überein, insofern es sich bei der Vascularisation um eine gewisse Alterserscheinung im Knorpel handelt. Die feineren Vorgänge darüber sind sowohl in seiner, als auch in anderen Arbeiten nicht genügend geschildert.

In meinen Präparaten (mit HANSEN'scher Färbeflüssigkeit gefärbt) fand ich als Vorläufer der Vascularisation im hyalinen Knorpel vereinzelte langgestreckte rothe Stränge, die oft deutlich mit der peripheren Zone des Callus oder mit dem Rand des nahliegenden Markraumes in Verbindung standen (Taf. XVII Fig. 7 b c c'). Diese „rothe" Substanz characterisirt sich hauptsächlich dadurch, dass sie nicht mit Deutlichkeit streifig oder faserig auftritt, sondern mehr homogen oder feinkörnig beschaffen ist. Wenn man diese Stellen sowohl im Längs- als auch im Querschnitt in verschiedenen Stadien beobachtet, so fällt es dem Auge auf, dass die mittlere Partie dieses roth gewordenen Theiles allmählich eine rothgelbe oder braungelbe Farbe annimmt, und es kann sogar letztere gegenüber dem Roth überwiegen. Mit dieser sichtbaren chemischen Veränderung der Grundsubstanz (Taf. XVII Fig. 8 b) vollzieht sich eine Umgestaltung der daselbst sich befindenden Knorpelzellen, die ich für sehr wichtig und bemerkenswerth halte.[1])

Ein Theil der Knorpelzellen geht durch einfachen Schwund verloren und es lässt sich ihre frühere Anwesenheit nur aus der noch vorhandenen Kapsel erschliessen. Andere Knorpelzellen werden kleiner und schmaler und zeigen eine Pyknose des Kerns. Weiterhin zerfällt das körnige Protoplasma. An anderen Stellen sah ich auch kleine chromatinreiche rundliche Körperchen (Taf. XVII Fig. 8 c), deren Abstammung von Knorpelzellen ich für sicher halte.

---

[1]) Bei der normalen Knochenentwicklung hat KÖLLIKER (Dritter Beitrag zur Lehre von der Entwicklung der Knochen, Würzburger Verhandlungen IV. 1873) diese Veränderung im Knorpel gegen VIRCHOW (Virchow's Archiv Bd. 5 p. 425) als sich hinein schiebende Perichondriumfortsätze aufgefasst. Ich war anfangs bei der Untersuchung der genannten Knorpelveränderung im Callus ebenfalls dieser Ansicht. Nach einer weiteren genauen Erforschung ist es mir aber zweifelhaft geworden, ob man diese „zapfenartige" Veränderung von Anfang an als eindringende Perichondriumfortsätze betrachten kann. Die „Zapfen" stehen immer in Verbindung mit den angrenzenden Markräumen, von denen die Blutgefässe und die Markzellen in's Knorpelgewebe eindringen. Aber es handelt sich hierbei, meiner Meinung nach, um ein gewisses späteres Stadium. Im allerersten Stadium finde ich immer gewisse Veränderungen sowohl in der Knorpelgrundsubstanz, als auch in den Knorpelzellen, wie beschrieben. Der Einwand, dass ich vielleicht eine Randpartie eines eindringenden Markraumes tangential im Schnitte getroffen und nur das betrachtet hätte, ist hinfällig.

In diesem Stadium findet sich **noch keine Bildung eines Lumens**, auch sind keine typischen Wandelemente eines Gefässes zu sehen. Trotzdem zeigen sich öfters in diesem veränderten Knorpelgewebe vereinzelte typische rothe Blutkörperchen und zwar in verschiedenen Entwicklungsstadien. Es ist schwer zu entscheiden, auf welche Weise diese rothen Blutkörperchen an diese Stellen gekommen sind; doch halte ich es für sehr unwahrscheinlich, dass dieselben von den veränderten Knorpelzellen abstammen; die Blutkörperchen oder ihre Vorstufen sind vermuthlich von benachbarten Markräumen aus in diese Erweichungsherde eingedrungen und haben dort ihre Entwicklung vollzogen. Das Erscheinen von Wandelementen, von Blutgefässen und von rothen Blutkörperchen geht wahrscheinlich zu gleicher Zeit vor sich; es bildet sich nicht etwa zuerst eine abgegrenzte Röhre, in welche später Blutkörperchen eintreten, wie es bei der gewöhnlichen Gefässbildung im Bindegewebe der Fall ist.

Die meisten Knorpelzellen gehen wohl zu Grunde, indem sie einfach körnig degeneriren und den bröckelig zerfallenen Kern zurücklassen. Ob einzelne Knorpelzellen sich an der Bildung der Gefässwand betheiligen oder als bleibende Elemente des Markraumes fortbestehen, lasse ich unentschieden, doch halte ich es für wahrscheinlich.

Das Vorhandensein von rothen Blutkörperchen im noch nicht kanalisirten Theil des Knorpelgewebes veranlasst mich, noch einige Worte über die Frage der **Blutbildung im Callus** hinzuzufügen.

Ich habe nicht sehr selten eigenthümliche ovale Körperchen mit einem länglichen Kern im jungen, wachsenden Knorpelgewebe gefunden, welche sich durch ihre Gestalt und die typische Färbung des Protoplasmas nach verschiedenen von den Autoren angegebenen Methoden sicher als rothe Blutkörperchen [1]) erweisen. Diese rothen Blutkörperchen sind, wie die benachbarten Knorpelzellen, in der hyalinen Grundsubstanz eingebettet, verhalten sich also nicht wie bei dem zuletzt erwähnten Fall, und treten entweder vereinzelt auf, oder bilden kleine Gruppen (2—3—4 oder noch mehr). Mein Verdacht, dass diese Zellen in einem Kanal oder in einer wachsenden Gefässwand-Sprosse, die nicht immer leicht nachzuweisen ist, entstanden sein könnten, war an manchen Stellen mit Sicherheit ausgeschlossen; denn die Blutkörperchen werden ganz unmittelbar von der hyalinen Grundsubstanz umgeben (Fig. 10a). Es frägt

---

[1]) Zuerst war ich im Zweifel, ob diese Gebilde wirklich rothe Blutkörperchen oder nur eine modificirte Form der Knorpelzellen sein könnten, die wie rothe Blutkörperchen aussehen. Nach mühsamer Untersuchung bin ich zur Ueberzeugung gekommen, dass sie wirklich rothe Blutkörperchen sind, indem ich verschiedene Entwicklungsstadien bis zum unzweideutigen Blutkörperchen nachzuweisen im Stande war. Sie färben sich immer typisch durch die Farbstoffe, die zur Färbung der rothen Blutkörperchen verwendet werden.

sich nun, ob die Knorpelzellen in Blutkörperchen sich umgewandelt haben, oder ob die rothen Blutkörperchen ihr Wachsthum an einem ungewöhnlichen Ort entfaltet haben. Eine positive Stütze für die erste Möglichkeit konnte ich trotz meiner eifrig dahin strebenden Untersuchungen nicht finden. Ich kann mit den meisten Autoren der Ansicht HEITZMANN's [1]) nicht beistimmen, wenn er behauptet, dass ein Theil der Knorpelzellen sich in „Hämatoblasten“ umwandle; es findet sich nirgends ein sicher nachweisbarer Uebergang von Knorpelzellen in rothe Blutkörperchen. Eine ähnliche Beobachtung soll auch von KASSOWITZ und BAYERL gemacht worden sein. KASSOWITZ [2]) hat an der Ossificationsgrenze der Diaphysen, und zwar „in den allseitig geschlossenen, mit mehreren Zellen versehenen (Knorpel-)Höhlen manchmal vereinzelte oder 2—3 Blutkörperchen“ beobachtet. Ich selbst sah im Knorpelcallus der Tauben,

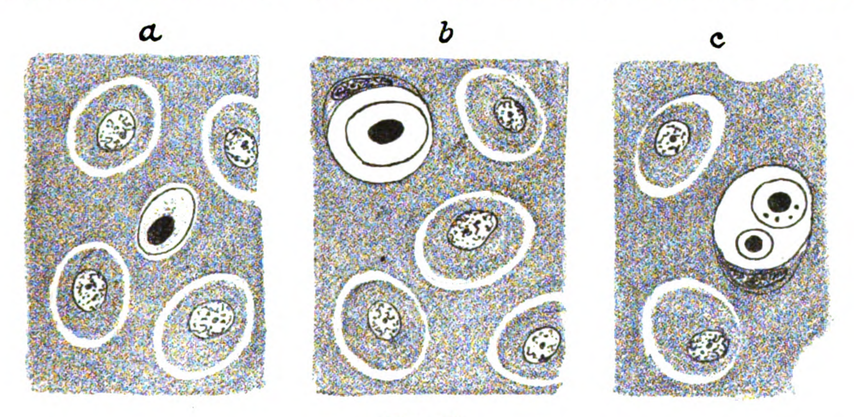


Fig. 10.
Rothe Blutkörperchen im Knorpelgewebe. *a* rothes Blutkörperchen, dicht von der Knorpelgrundsubstanz umgeben; *b* und *c* rothes Blutkörperchen, sich einer Zelle anschliessend. Junge Taube, Ulna, 10 Tage nach der Fractur. (ZEISS, Comp. Oc. 6 Apochrom. 2 mm.)

besonders in älteren Stadien, unregelmässig geformte, gelbliche oder (in Chromsäurepräparaten) grünliche Körper zwischen den granulirten Zellen, möchte aber diese Zerfallsproducte der Knorpelzellen nicht als Blutkörperchen betrachten.

Bei Vögeln hat das rothe Blutkörperchen ausser Hämoglobin ein auffallendes Kennzeichen durch seine eigenthümliche Gestalt und durch seinen deutlichen, typischen Kern; beide können zur Erkennung als treffliche Anhaltspunkte dienen. BAYERL [3]) hat in den Knorpelhöhlen an der Ossificationsgrenze eigenthümliche, runde Körper gesehen, die er

---

[1]) HEITZMANN, Studien über Knochen und Knorpel, Wiener med. Jahrbücher, Wien 1887, p. 341.

[2]) KASSOWITZ, Die normale Ossification etc., I. Theil 1881.

[3]) BAYERL, Die Entstehung rother Blutkörperchen im Knorpel am Ossificationsrande, Archiv f. mikroskop. Anatomie Bd. 23 1884 p. 30.

ihrer Tinction nach als „junge Blutkörperchen“ beschrieb. Aehnlich sich verhaltende Körperchen habe ich an derselben Stelle bei einer Schildkröte (Clemmys leprosa) beobachtet. Diese Körper sind homogen, stark lichtbrechend und nehmen bei Anwendung der von BAYERL verordneten Färbemischung eine Farbe an, wie BAYERL es angiebt; ich halte sie aber nicht für Blutkörperchen. Die von mir in der Grundsubstanz des Knorpel-Callus gefundenen Gebilde verhalten sich wesentlich anders. Das sind wirklich rothe Blutkörperchen. Es wird diese Deutung auch dadurch gestützt, dass da, wo sie sich in grösserer Zahl anhäufen, auch eine Gefässwand sichtbar wird.

Zuweilen sieht man schon bei dem ersten Auftreten einzelner Blutkörperchen im Knorpel ein eigenthümliches Verhalten, indem dieselben (Fig. 10 b c) sichelförmig gestalteten Knorpelzellen direct anliegen. Es besteht der Verdacht, als hätte man den Durchschnitt eines feinen Capillarrohres mit einem Blutkörperchen vor sich; ein Entscheid ist oft schwierig. Nicht immer konnte ich mit Bestimmtheit entscheiden, ob sich das rothe Blutkörperchen in einem querdurchschnittenen Kanal vorfindet, oder ob es in einer geschlossenen Höhle liegt. Dass letzteres vorkommt, halte ich für sicher, aber ich habe auch an einigen Stellen den Uebergang eines solchen Lumens in einem Kanal deutlich verfolgen können. Wir haben hier also zwei verschiedene Zustände, die aber höchstwahrscheinlich unter sich in Verbindung stehen. Da bei den Knorpelveränderungen, welche der Markraumbildung vorangehen, die erhalten gebliebenen verschmälerten Knorpelzellen in Längsreihen sich anordnen, und in diesem Gebiet später ein Gefässrohr erscheint, so halte ich, indem ich Fig. 10 b c damit vergleiche, eine Betheiligung der Knorpelzellen an der Bildung der Blutgefässwände nicht für unmöglich.

Diese Vermuthung könnte aber erst dann bestätigt werden, wenn sich die Herkunft der an dem Blutkörperchen anliegenden Zelle von den Knorpelzellen mit Sicherheit beweisen liesse. Ich selbst bezweifle nicht, dass die das Blutkörperchen umschliessenden sichelförmigen oder ringförmigen Zellen, wenigstens zum Theil, von Knorpelzellen herstammen. Ich beobachtete öfters, dass rundliche Knorpelzellen durch Verflüssigung eines Theils des Protoplasmas im centralen Theile eine solche Form annehmen, wie sie die Zellen zeigen, welche die Blutkörperchen umschliessen oder ihnen anliegen. Auch ist zu betonen, dass diese Zellen ja allseitig von hyaliner Knorpelgrundsubstanz umgeben sind. Ob die rothen Blutkörperchen in einer Zellvacuole liegen oder zwischen einer eingebuchteten Zelle und der Knorpelgrundsubstanz, ist oft schwer oder gar nicht festzustellen. Ich glaube indessen auf Grund verschiedener Beobachtungen annehmen zu dürfen, dass beides vorkommt.

Auf die Entwicklung der rothen Blutkörperchen aus Erythroblasten, die im postembryonalen Leben im Knochenmark sich vollzieht, will ich nicht eingehen, da ich diesbezügliche Untersuchungen nicht angestellt habe.

Ich möchte aber doch noch einige Befunde aus dem Callus beschreiben, die vielleicht zur Blutbildung in Beziehung stehen. Neben den bereits beschriebenen ausgebildeten Blutkörperchen in Zellhöhlen des Knorpels findet man bei Vögeln auch nicht selten in den an die ausgebildeten Markräume angrenzenden Räumen, welche im unveränderten Knorpel die Knorpelzellen beherbergen, kleine runde chromatinreiche Körperchen (Fig. 11 b), die sich mit kernfärbenden Farben sehr intensiv färben. Sie zeigen sich häufig als nackte Kerne, werden aber bei ihrer weiteren Entwicklung allmählich von einem Protoplasmasaum umgeben. Dieses Protoplasma verhält sich gegenüber verschiedenen Färbeflüssig-

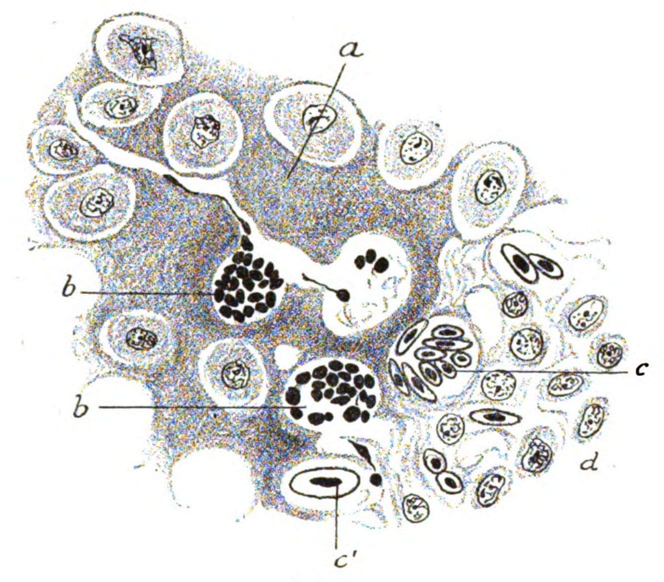


Fig. 11.

Gefäss- und Markraumbildung im Callusknorpel der Taube. *a* Knorpelgewebe; *b* kleine, ovale, chromatinreiche Körper innerhalb einer Knorpelhöhle, in der keine Knorpelzelle mehr vorhanden ist; *c* Blutkörperchen; *d* Markgewebe. Taube, Humerus, 20 Tage nach der Fractur. (Seibert, Oc. III homog. Imm. $^1/_{12}$.)

keiten gerade wie Hämoglobin, ist aber nicht immer in gleichem Maasse ausgeprägt wie das Protoplasma der in der Grundsubstanz eingebetteten Blutkörperchen (c). Wenn der Kern immer grösser und länger, aber weniger chromatinreich wird, und das ihn umgebende Protoplasma an Masse zunimmt, so hat das Gebilde immer mehr Aehnlichkeit mit einem typischen Blutkörperchen. Es scheint mir dies zu der Annahme zu berechtigen, dass vielleicht diese Gebilde frühe Entwicklungsstufen der rothen Blutkörperchen darstellen.

Woher dieselben kommen, wie sie in die Höhle der Knorpelkapseln gelangen, ist schwer zu bestimmen, doch hängt ihr Auftreten wohl mit dem Eindringen der Gefässe in den Knorpel (Fig. 11) zusammen. Vereinzelt

treten sie schon auf, wenn im Knorpel die die Markraumbildung vorbreitenden Veränderungen sich eingestellt haben (Taf. XVII Fig. 7c). In grösserer Menge, und oft dicht zusammengedrängt, sah ich sie zuweilen innerhalb der ausgebildeten Blutgefässe des neugebildeten Markraumes und den daran angrenzenden Knorpelhöhlen. Am reichlichsten und ausgeprägtesten finden sie sich in den jungen Capillaren.

In dem circulirenden Blut von Tauben von verschiedenem Alter, die ich verschiedenen Lebensbedingungen (gute Ernährung, Aushungern, Aderlass) ausgesetzt hatte, konnte ich an zahlreichen Präparaten keine solchen Körperchen finden.

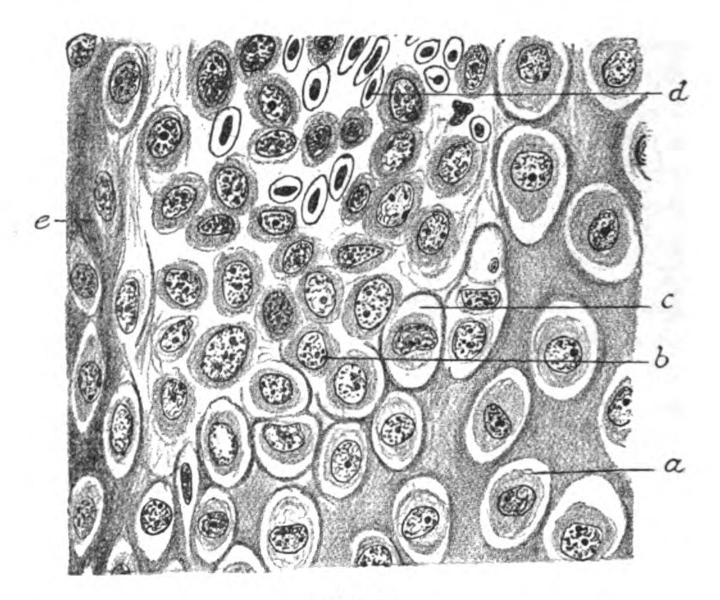


Fig. 12.
Metaplasie des Knorpelgewebes in Markgewebe. *a* Typische Knorpelzelle; *b* freigewordene Knorpelzelle, die sich im Markraum befindet; *c* Knorpelzelle im Uebergangsstadium, theilweise von einer Kapsel umgeben, die sich allmählich auflöst; *d* rothe Blutkörperchen; *e* osteoides Gewebe. Taube, 14 Tage alte Fractur der Ulna. (Zeiss Oc. III homogene Immersion $^1/_{12}$.)

Das Schicksal der Knorpelzellen, welche bei der vordringenden Markraumbildung in das Gebiet der Markräume gerathen, ist zur Zeit noch nicht in befriedigender Weise festgestellt, und es ist die Meinung der Autoren darüber getheilt. Die Einen nehmen an, dass die Knorpelzellen im Gebiet der Markraumbildung untergehen, während andere annehmen, dass die Knorpelzellen zu Markzellen werden, und dass sogar aus ihnen Osteoblasten entstehen können. Bei Vögeln und Säugethieren konnte ich in vielen Fällen sehr deutlich wahrnehmen, dass ein Theil der Knorpelzellen bei der Bildung der Markräume, nach der Auflösung der Kapsel, selbständig wird (Fig. 12 c)

und ohne Degenerations-Erscheinungen sich in Bestandtheile des neugebildeten Markraumes verwandelt (b). Die zu Markzellen gewordenen Knorpelzellen sehen den Osteoblasten ähnlich. WALDEYER (l. c.) hat seiner Zeit es auch als sicher hingestellt, dass ihnen diese Bedeutung zukommt, allein es ist sehr schwer zu entscheiden, ob die Knorpelzellen wirklich zu Osteoblasten werden können. Die typische Anordnung der Osteoblasten, wie sie sich im Verlauf der normalen periostalen und endochondralen Ossification zeigt, ist bei der Ossification des Knorpels im Callus, da wo der Knorpel aufgelöst wird, nicht vorhanden. Es entwickelt sich auch zwischen den Zellen, deren Herkunft von Knorpelzellen noch sicher erkennbar ist, noch keine osteoide Grundsubstanz. Es tritt dieselbe erst später, d. h. in weiterer Entfernung vom Knorpel (s. Fig 9 S. 474) auf, wo über die Herkunft der Zellen Sicheres nicht

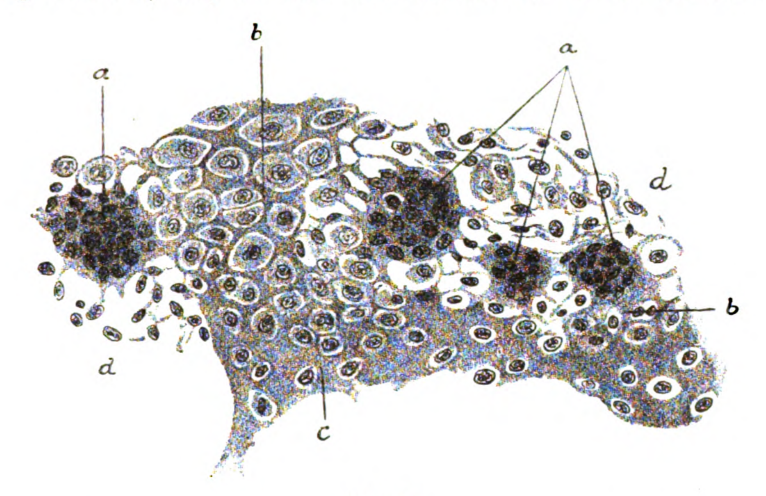


Fig. 13.
Bildung von Riesenzellen in einem neugebildeten Markraum. *a* **Riesenzellen;** *b* **Knorpelgewebe;** *c* **osteoides Gewebes;** *d* **Markgewebe. Taube, Ulna, 14 Tage nach der Fractur. (SEIBERT, Oc. III Obj. 5.)**

mehr zu sagen ist. Obwohl ich danach die Metaplasie der Knorpelzellen in Osteoblasten für möglich und wahrscheinlich halte, muss ich doch die Frage unentschieden lassen.

Die Mehrzahl der Osteoblasten stammt im Uebrigen jedenfalls nicht von Markzellen, sondern von anderen Zellen ab, welche bei der Markraumbildung mit den Gefässen in den Knorpel hineingelangen und eine besondere Art der am Aufbau des Marks Theil nehmenden Zellen bilden. Sie sind in dem neuen Markraum früher vorhanden, als die Markzellen, die mit der Bildung der Leukocyten und Erythrocyten in Beziehung stehen.

Bei der Bildung der Markräume im Knorpel kommt es bei Vögeln und Säugethieren zuweilen auch zur Entwicklung von Riesenzellen,

die mit den als Ostoklasten bekannten Riesenzellen, welche bei der Resorption des Knochens die Bildung der Howship'schen Lacunen bewirken, eine gewisse Aehnlichkeit haben.

Diese in der Nachbarschaft des Knorpels oder auch des osteoiden Gewebes auftretenden Riesenzellen (Fig. 13 a) sind meist unregelmässig gestaltet, und es hängt der Zellleib mit der Substanz des in Auflösung begriffenen Knorpels (b) oder des osteoiden Gewebes (c) zusammen. Trotzdem tritt der Unterschied der chemischen Beschaffenheit in den beiden Substanzen durch die verschiedenartige Tinction in aller Klarheit hervor; der Zellleib der Riesenzellen färbt sich braun-gelb mit der Hansen'schen Färbeflüssigkeit. Ich glaube annehmen zu dürfen, dass die Kerne dieser in Riesenzellenform auftretenden Protoplasmamassen von den Knorpelzellen stammen, deren Kerne Theilungen eingehen. Die Bildung der „vielkernigen Riesenzellen" erfolgt, wie mir scheint, theils durch Vermehrung der Kerne innerhalb einer Zelle, theils durch Verschmelzung einander benachbarter Zellen. Ob hierbei nur Abkömmlinge der Knorpelzellen, ob auch einwachsende Markzellen an der Riesenzellenbildung sich betheiligen, konnte ich nicht entscheiden. Soviel ich gesehen habe, sind diese Riesenzellen keiner weiteren Entwicklung fähig, sondern gehen zu Grunde. Sie verdanken auch ihre Entstehung weniger progressiven, als regressiven Vorgängen.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel XVII.

Fig. 1. **Femur vom Frosch, 50 Tage nach der Fractur.** Ein Theil des oberen Fragmentes, nahe am Bruchende, im Längsschnitt. *a* Knochenschaft; *b* im leichten Grad lymphoid verändertes Knochenmark; *c* osteoides Gewebe an der vorderen Fläche des Knochens; *d* osteoides Gewebe an der entgegengesetzten Seite, welches allmählich in Knorpelgewebe (*f'*) übergeht; *e* Blutgefässe, Anfang der Markraumbildung; *f* Knorpelgewebe, welches sowohl vom Periost, als auch vom parostalen Bindegewebe ausgeht. Seibert, Oc. II Obj. 3.

Fig. 2. **Die erste Entstehung der osteoiden Grundsubstanz in der gewucherten „inneren Knochenhaut" bei der Taube**, 3 Tage alte Fractur der Ulna. *a* Knochenschaft; *b* osteoide Grundsubstanz; sie zieht sich zwischen den Zellen hin, scharfe Grenze zwischen den Zellen und der osteoiden Grundsubstanz. Zeiss, Comp. Oc. 6 Apochrom. 2,0 mm.

Fig. 3. Die erste Entstehung der osteoiden Grundsubstanz im gewucherten Periost der Eidechse, 46 Tage alte Fractur des Femur. *a* Knochenschaft; *b* osteoide Grundsubstanz zwischen den Zellen; *c* gewucherte Periostzellen. ZEISS, Comp. Oc. 6 Apochrom. 2,0 mm.

Fig. 4. Bildung osteoider Balken beim Sperling, 4 Tage alte Fractur der Ulna. *a* Osteoide Grundsubstanz; *b* osteoide Grundsubstanz, umgeben von Osteoblasten; *c* Kern und Zelle mitten in der osteoiden Substanz. ZEISS, Comp. Oc. 6 Apochrom. 2 mm.

Fig. 5. *a* Junges, *b* älteres Knorpelgewebe, in welchem der Rand der Chondroblasten sich ähnlich gefärbt hat wie die Grundsubstanz. ZEISS, Oc. 4 homog. Immersion $^1/_{12}$.

Fig. 6. Metaplasie des Knorpelgewebes in osteoides Gewebe bei der Taube, 14 Tage alte Fractur der Ulna. *a* Knorpelgewebe; *b* osteoides Gewebe; *c* Knorpelzelle im Uebergang in eine Zelle des osteoiden Gewebes, die Knorpelkapsel ist noch erhalten; *d* Markgewebe; *e* Blutgefäss mit Blutkörperchen. SEIBERT, Oc. III Obj. 5.

Fig. 7. Präparatorische Veränderung im Knorpelgewebe zur späteren Bildung der Markräume bei der Taube, 10 Tage alte Fractur der Ulna. *a* Knorpelgewebe; *b* Markraum; *c c'* verändertes roth gefärbtes Knorpelgewebe; *d* Rand des neugebildeten Markraumes mit HANSEN-scher Färbeflüssigkeit roth gefärbt; *e* Blutkörperchen im Markraum; *f* sonstige Elemente im jungen Markgewebe, besonders kleine, rundliche, chromatinreiche Körperchen. SEIBERT, Oc. III Obj. 4.

Fig. 8. Veränderung des Knorpelgewebes an der Stelle, wo später ein Markraum mit Blutgefässen auftritt, bei der Taube, 20 Tage alte Fractur der Ulna. *a* Knorpelgewebe; *b* die veränderte Partie, einige Knorpelzellen im Untergang begriffen; *c* chromatinreiche, rundliche Körper und noch feinere Körner. ZEISS, Oc. 4 homog. Immersion $^1/_{12}$.

XVI.

Zur Histologie und Histogenese der Pachymeningitis haemorrhagica interna.

Von

Prof. Dr. L. Jores, Privatdocent der pathologischen Anatomie in Bonn.

und

Dr. H. Laurent, Assistenzarzt an der chirurgischen Universitätsklinik in Bonn.

In zwei Inauguraldissertationen (VAN VLEUTEN [1]) und LAURENT [2])) und einem Vortrage auf der Naturforscherversammlung in Düsseldorf 1898 (JORES [3])) ist das Verhältniss der subduralen Blutungen zur Pachymeningitis haemorrhagica erörtert worden, und es ergaben sich aus den gleichen Untersuchungen ferner Schlüsse auf die Natur der idiopathischen Pachymeningitis. Die von uns niedergelegten Anschauungen haben Widerspruch erfahren, sodass wir genöthigt sind, nochmals auf die Frage nach der Histogenese des pachymeningitischen Processes einzugehen.

Ein Einwand gegen unsere Ansicht rührt von BUSS [4]) her und richtet sich ausschliesslich gegen die Arbeit von VAN VLEUTEN. BUSS macht geltend, dass diejenigen Fälle VAN VLEUTEN's, in denen der Tod nach $2^1/_2$, 5 und 7 Tagen eintrat infolge von Schädelfractur und subduraler Blutung, doch keine Fälle von Pachymeningitis seien. Dass solche Fälle keinen progressiven Charakter zeigen könnten, sei erklär-

---

[1]) VAN VLEUTEN, Ueber Pachymeningitis haemorrhagica interna traumatica, Inaug.-Diss., Bonn 1898.

[2]) LAURENT, H., Zur Histogenese der Pachymeningitis haemorrhagica interna, Bonner Diss., Düsseldorf 1898.

[3]) JORES, L., Ueber die Beziehungen primärer subduraler Blutungen zur Pachymeningitis haemorrhagica, Verhdlg. d. Deutsch. Patholog. Ges. I.

[4]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38.

lich, die Zeit dazu sei zu kurz. Wenn aber auch in den Fällen, in denen der Tod nach 18 und 28 Tagen erfolgte, sich keine frischen Blutungen in den Membranen gezeigt hätten, so beweise das nicht, dass in allen ähnlichen Fällen dasselbe stattfinden müsse. Jeder Fall von Schädeltrauma führe natürlich nicht zu einer Pachymeningitis, und daher würden selbst 10 oder mehr Fälle nach Art derjenigen VAN VLEUTEN's nichts beweisen; ein positiver Fall beweise mehr als 10 negative. Als einen solchen beweisenden positiven Fall sieht BUSS die erste der zwei von ihm mitgetheilten Beobachtungen an. In dieser trat ca. 3 Jahre nach einem Fall auf den Kopf, der zwar zunächst Bewusstlosigkeit, dann aber keine weiteren Symptome veranlasst hatte, eine Erkrankung auf, als deren anatomische Grundlage die Section Pachymeningitis haemorrhagica ergab.

Die Ausführungen von BUSS, sowie das von ihm als beweisend angeführte Beispiel zeigen eine irrthümliche Auffassung der Aufgabe, die sich die VAN VLEUTEN'sche Arbeit gestellt hat, und zwar so, dass die Ergebnisse VAN VLEUTEN's von den Einwänden von BUSS gar nicht berührt, geschweige denn widerlegt werden. Was den einen von uns bewog, die Untersuchungen VAN VLEUTEN's seiner Zeit zu veranlassen, das war die in der VAN VLEUTEN'schen Dissertation unter Nr. IV angeführte Beobachtung. Es war ein Fall, in welchem innerhalb 28 Tagen nach einer traumatischen Blutung sich Veränderungen auf der Dura gebildet hatten, die jeder Obducent als Pachymeningitis diagnosticirt hätte. Der Fall hat übrigens mit dem zweiten der Fälle von BUSS ausserordentlich viel Aehnlichkeit. Da nun in dem oben erwähnten Falle aus gewissen Erscheinungen sicher zu erschliessen war, dass das Trauma mit einer subduralen Blutung einhergegangen sein musste, so tauchte die alte Frage wieder auf, woher es komme, dass die hier offenbar aus einem primären Bluterguss entstandenen membranösen Auflagerungen der Dura Aehnlichkeit mit den spontan entstandenen pachymeningitischen Membranen haben. In dem Bestreben, diesen Punkt aufzuklären, kamen wir zu dem Resultat, dass neben der Aehnlichkeit auch Unterschiede existirten, die uns schwerwiegend genug erschienen, die ausschliesslich durch Organisation eines Blutergusses entstandenen Membranen von denen anderer Herkunft zu unterscheiden. Wenn VAN VLEUTEN von Pachymeningitis traumatica gesprochen hat, war dieser Ausdruck in engerem Sinne gemeint, nicht in dem weiteren Sinne, in dem BUSS ihn gebraucht. VAN VLEUTEN versteht unter Pachymeningitis traumatica solche Fälle, in denen eine der Pachymeningitis analoge Veränderung an der Dura entsteht infolge einer traumatischen subduralen Blutung. Die Berechtigung, den Begriff so zu fassen, liegt in der historischen Entwicklung der Lehre von der Pachymeningitis haemorrhagica. Denn wo bei den älteren Autoren von einer Pachymeningitis nach Trauma eingehender die Rede ist, da begegnet man der Vorstellung,

dass die subdurale Blutung die Vermittlung zwischen Trauma und Entwicklung der Neomembranen übernimmt, freilich meist in dem Sinne, dass das Coagulum einen solchen Reiz auf die Dura ausübe, dass diese einer der spontanen Pachymeningitis membranacea haemorrhagica identischen Erkrankung anheimfiele. Diese Anschauung konnte an dem Material van Vleuten's nicht bestätigt werden, vielmehr wurde festgestellt, dass die aus der Blutung hervorgegangenen Membranen das Produkt eines einfachen Organisationsprocesses seien und als nicht identisch mit denjenigen Membranen angesehen werden können, die sich bei der idiopathischen Pachymeningitis haemorrhagica zu bilden pflegen. In diesem Sinne sind die beiden Fälle van Vleuten's, in denen der Tod 18 und 28 Tage nach dem Trauma eintrat, positiv und daher sehr wohl beweiskräftig. Die Fälle von frischeren subduralen Hämorrhagieen, welche van Vleuten anführt, sollten es ermöglichen, den Organisationsprocess bis in seine ersten Anfänge hinein zu verfolgen.

Den Begriff, den Buss mit der Bezeichnung traumatische Pachymeningitis verbindet, ist aber von dem, was van Vleuten hierunter verstand, sehr verschieden. Das Trauma spielt bei Buss irgend eine nicht näher zu präcisirende Rolle in der Aetiologie der genannten Duraerkrankung. In dem oben erwähnten Falle, den Buss als so sehr beweiskräftig ansieht, konnte es sich sicher nicht um die weiteren Folgen einer Blutung handeln und nach dem Sectionsbericht, den Buss giebt, zu urtheilen, hat in seinem Fall wohl sicherlich eine der idiopathischen Pachymeningitis gleiche Erkrankung vorgelegen. Dass der drei Jahre vor dem Auftreten der Krankheitserscheinungen stattgehabte Fall auf den Kopf die Ursache für die Entwicklung der Pachymeningitis abgegeben habe, ist natürlich nicht streng bewiesen. Ferner ist der Weg, auf dem das Trauma in diesen und ähnlichen Fällen zur Pachymeningitis führt, unbekannt. Buss selbst fühlt das Bedürfniss, „eine gewisse Disposition“ zu Hülfe zu rufen. Gegen alles das ist aber von van Vleuten's und unserem Standpunkte aus nichts einzuwenden. Wir bestreiten gar nicht die Möglichkeit, dass ein Trauma namentlich im Verein mit einer gewissen Disposition eine echte Pachymeningitis hervorrufen kann. Wir führen unten (Nr. VI) selbst einen Fall an, in welchem ein Trauma als die allerdings indirecte Ursache einer Pachymeningitis anzusprechen ist. Aber diejenigen membranartigen Auflagerungen auf der Dura, die sich durch Organisation einer traumatischen subduralen Blutung zu bilden pflegen, können wir nach van Vleuten's und unseren Untersuchungen nicht als eine der Pachymeningitis gleichwerthige Erkrankung anerkennen. Solche Fälle, zu denen auch wahrscheinlich der zweite der von Buss aufgeführten gehört, haben grosse Aehnlichkeit mit der spontanen Pachymeningitis und wurden ihr bisher allgemein ohne Bedenken zugezählt.

Dieselben Ausführungen gelten auch für MELNIKOW-RASWEDENKOW, welcher sich in einer besonderen Abhandlung[1]) ebenfalls gegen unsere Anschauungen gewandt hat. Denn auch er glaubt das Ergebniss der VAN VLEUTEN'schen Arbeit mit dem Satz abthun zu können, dass bei gesunden Leuten ein subdurales Blutcoagulum allerdings einfach organisirt würde und zu keinem progredienten Krankheitsprocess führe, dass dagegen bei chronisch Kranken, bei Paralytikern und anderen das Trauma auf dem Boden bereits bestehender Veränderungen eine hämorrhagische Pachymeningitis hervorrufen könne.

Uebrigens sind es nicht allein der Mangel an Progredienz und das Fehlen frischer Blutungen, welche, wenn nicht VAN VLEUTEN, so doch uns bestimmten, die traumatische Pachymeningitis in engerem Sinne von der idiopathischen Pachymeningitis zu trennen, sondern wir legten auch auf den verschiedenen Bau der Membranen Werth. BUSS konnte das freilich nicht berücksichtigen, weil ihm bei der Abfassung seiner Schrift die Dissertation von VAN VLEUTEN allein vorlag. MELNIKOW-RASWEDENKOW, der es hätte wissen können, verhält sich aber (S. 246) auch so, als ob wir aus dem Fehlen der sekundären Blutungen bei der traumatischen Pachymeningitis den einzigen principiellen Unterschied zwischen diesem Process und der idiopathischen Pachymeningitis construirt hätten. Das ist keineswegs der Fall. Vielmehr fanden wir, wie wir hier summarisch nochmals wiederholen wollen, ausserdem noch, dass die Membranen, welche sich aus der Organisation einer primären Blutung entwickelt hatten, aus einem an Fibroblasten reichen Bindegewebe bestanden, in dem dünnwandige Capillaren in mässiger Menge vorhanden waren. In typischen Fällen von Pachymeningitis dagegen bestanden die abziehbaren Membranen aus einem zarten, fast homogenen Bindegewebe mit weit weniger Kernen und in diesem ein Maschenwerk von Gefässen weit reichlicher als bei dem Organisationsprocess, ausserdem sind die Capillaren viel weitere grössere und mit stärkerer Wandung versehene Gefässe. Dieser Aufbau der pachymeningitischen Membran ist auch schon von früheren Untersuchern, so z. B. von RINDFLEISCH beschrieben worden, indessen war man nicht aufmerksam auf den Unterschied zwischen den Membranen verschiedener Herkunft, und doch ist derselbe so eklatant, dass er praktisch in den weitaus meisten Fällen ermöglicht, festzustellen, inwieweit die membranösen Auflagerungen auf der Dura durch Organisation entstanden sind oder nicht.

In Bezug auf die Unterscheidung der Membranen ist noch folgendes zu berücksichtigen.

1. Es giebt Fälle von Pachymeningitis haemorrhagica, in denen die zarten oder dickeren (1 mm dick in Fall V in LAURENT's

---

[1]) Ziegler's Beiträge Bd. 28 Heft 1.

Dissertation) Membranen nur aus solchen zahlreichen weiten Capillaren bestehen, die in einer zarten und verhältnissmässig kernarmen bindegewebigen Grundsubstanz liegen. Blutungen können fehlen, selbst das Pigment kann sehr spärlich sein, oder es begleiten, was häufig der Fall ist, pigmenthaltige Zellen mit grosser Regelmässigkeit die Gefässe. Die Entstehung des Blutpigments ist in solchen Fällen auf Diapedese zu beziehen.

2. In einer Gruppe anderer Fälle findet man die oben erwähnte Structur der pachymeningitischen Membran zwar noch überwiegend, aber es sind stellenweise frische Blutungen vorhanden oder fibrinöse Exsudate, oder man trifft Membranen, die sich auch schon dem blossen Auge durch derberes Gefüge und innigeres Anhaften an der Dura bemerkbar machen. Dieselben bestehen, wie die mikroskopische Untersuchung der abgehobenen Häutchen lehrt, aus kernreichem Bindegewebe, entweder auch noch mit Gefässen der oben beschriebenen Anordnung und Structur, oder mit spärlichen und dünnwandigen Capillaren. Hier sind also Membranen beider Art combinirt und diese Combination kann

3. in einer weiteren Gruppe von Fällen sich so gestalten, dass Membranen, welche ihrem ganzen Verhalten nach infolge von Organisationsvorgängen entstanden sind, überwiegen. Selbst in solchen Fällen aber konnten wir, namentlich in den tieferen Schichten der pachymeningitischen Auflagerung, die Wucherung der Capillaren in Flächenbildern nachweisen.

4. Die Fälle, welche mit Vorliebe als die Anfangsstadien gedeutet werden, nämlich solche, in denen fibrinöser oder fibrinös-hämorrhagischer Belag auf der Innenfläche der Dura mater auftritt, können in Bezug auf das Verhalten der Membran auch viele Aehnlichkeit mit denjenigen Membranen, welche durch Organisation entstehen, haben, weil dieses Exsudat natürlich auch zu einer Organisation Veranlassung giebt. Wir hatten aber in mehreren Fällen unter der abgehobenen Fibrinlage entweder Häutchen von grossem Capillarreichthum gefunden oder eine Vermehrung der Haargefässe der innersten Schicht der Dura nachweisen können. Der Aufwand an Capillaren entsprach nicht der Dicke der zu organisirenden Fibrinmasse, und Bau und Anordnung der Gefässe waren wieder den oben beschriebenen capillarhaltigen Membranen analog.

Aus diesen Befunden hatten wir in Bezug auf die Genese der idiopathischen Pachymeningitis zunächst den Schluss gezogen, dass bei der Bildung der Membranen nicht allein die Organisation in Betracht komme, sondern auch eine selbständige hyperplastische Wucherung von Capillaren. Vieles, was dem pachymeningitischen Process die Eigenthümlich-

keiten verleiht, die ihn vor anderen ähnlichen Vorgängen und vor Allem vor den fibrinös-hämorrhagischen Entzündungen der serösen Häute auszeichnet, ist durch diese Capillarwucherug bedingt, so die lockere Verbindung der Membran, ein Theil ihrer Pigmentirungen und Blutungen, namentlich die umfangreicheren. Es schien uns also vor Allem unmöglich, die sämmtlichen bei der Pachymeningitis haemorrhagica vorkommenden Erscheinungen zu erklären, wenn man sich die Pachymeningitis nur als eine fibrinös-hämorrhagische Entzündung, bei welcher die Exsudatmassen zu Membranen organisirt werden, vorstellt. Wenn Ziegler in der Discussion zu dem Vortrag von Jores sagt, dass der besondere Bau der pachymeningitischen Membranen sich dadurch erklären lässt, dass die Dura einen von den serösen Häuten verschiedenen Bau besitzt, so ist dem der von uns geführte Nachweis entgegenzuhalten, dass ein einfacher Organisationsprocess an der Dura nicht anders abläuft als an anderen Geweben des Organismus. Wäre es eine Eigenthümlichkeit der Dura, bei der Organisation besonders gebaute Membranen zu liefern, so müssten diese auch bei der Organisation eines Blutcoagulums auftreten. Man könnte auch daran denken, die eigenthümliche Capillarwucherung auf mechanische Momente zurückzuführen, wie sie durch die Verhältnisse in der abgeschlossenen Schädelhöhle bedingt werden, etwa in der Weise, wie das die Hypothese von Rindfleisch thut. Indessen können Einflüsse, welche für jede, also auch für die unter normalen Verhältnissen befindliche Schädelhöhle Gültigkeit haben, gleichfalls nicht die Ursache der besonderen Erscheinungen der Pachymeningitis sein, weil sie sich dann ebenfalls bei der Organisation eines Blutcoagulums zeigen müssten. Ruft man aber Ursachen zu Hülfe, welche durch pathologische Processe innerhalb der Schädelhöhle, Atrophie des Gehirns und dergleichen bedingt werden, so würden solche Hypothesen mit unserer Auffassung nicht im Widerspruch stehen. Wir wiederholen also nochmals als ein Ergebniss unserer Untersuchungen den Satz: Die Pachymeningitis haemorrhagica membranacea kann nicht als eine einfache fibrinös-hämorrhagische Entzündung der Dura aufgefasst werden.

Wir sind in unseren früheren Schlussfolgerungen noch weiter gegangen, indessen das Obige möchten wir als den Kernpunkt unserer Auffassung bezeichnen, und als dasjenige, von dem wir glauben, dass es als Grundlage einer Verständigung zwischen uns und den Gegnern unserer Anschauung dienen muss. Auffallenderweise richtet sich Melnikow-Raswedenkow nicht gegen unsere oben wiederholten Befunde noch gegen die Berechtigung der aus denselben gezogenen Schlüsse. Der Autor hält sich ausschliesslich an die weiter von uns vertretene Folgerung, dass die Pachymeningitis mit einer Wucherung subepithelialer Schichten der Dura begänne, in welchem Satz nach Melnikow-Raswedenkow's Auffassung unsere Anschauung gipfeln soll. Indessen glauben wir in unseren Arbeiten, speciell in dem die Untersuchungen

zusammenfassenden Vortrag von JORES keinen Zweifel darüber gelassen zu haben, dass die Ansicht über die erste Entstehung der Pachymeningitis nicht als das einzige Ergebniss unserer Untersuchungen angesehen werden kann.

Wie sehr MELNIKOW-RASWEDENKOW unsere ganze Beweisführung irrthümlich aufgefasst hat, das geht auch daraus hervor, dass er uns den Vorwurf macht, mit einer ungenügenden Methode gearbeitet zu haben. Die Untersuchung der Membranen in Flächenpräparaten, die MELNIKOW so sehr verwirft, sollte nicht dazu dienen, die ersten Anfänge des entzündlichen Processes aufzudecken, sondern den verschiedenartigen Bau der Membranen in Fällen einfacher Organisation und in denjenigen echter Pachymeningitis darzuthun, und zu diesem Zweck sind die Flächenbilder die geeignetsten, denn die Unterschiede treten an Querschnitten fast gar nicht hervor. Dass wir dabei Querschnitte zu untersuchen nicht gänzlich unterlassen haben, erscheint uns nahezu selbstverständlich. MELNIKOW-RASWEDENKOW befindet sich wieder im Irrthum, wenn er LAURENT (S. 245) vorwirft „ohne Controluntersuchungen an Schnitten durch die ganze Dura und ihre Entzündungsproducte anzustellen“ seine Theorie aufgebaut zu haben. Thatsächlich sind in der Dissertation von LAURENT Querschnitte erwähnt und beschrieben und die Befunde an diesen für unsere Anschauungen verwerthet worden. Die Dissertation enthält sogar (p. 14) eine Abbildung eines Querschnittes durch eine pachymeningitische Dura. Es ist sehr merkwürdig, dass auch dieses MELNIKOW-RASWEDENKOW, bei der Aufmerksamkeit, die er unseren Arbeiten naturgemäss hätte widmen müssen, entgehen konnte. Wir haben allerdings nicht die Färbung auf elastische Fasern dazu benutzt, um an Querschnitten die Lage der elastischen Grenzlamelle zur pachymeningitischen Auflagerung zu bestimmen, ein Weg, den MELNIKOW-RASWEDENKOW betreten hat. Will man uns dies als eine Unterlassungssünde anrechnen, so möge man bedenken, dass damals die Methode, die Färbung elastischer Fasern zu topographischen Zwecken anzuwenden, nicht eine so naheliegende war, wie das heutzutage der Fall ist. Weil wir nicht an diese Verwendung der Färbung der elastischen Fasern gedacht haben, führte die letztere uns zu keinem Resultat und es geschah daher der WEIGERT'schen Färbung nur Erwähnung bei der Aufzählung der histologischen Methoden, die LAURENT zur Untersuchung benutzt hat. MELNIKOW-RASWEDENKOW, der die Vernachlässigung der Elastinfärbung rügt, fährt im Anschluss daran p. 245 fort: „Was speciell LAURENT anbetrifft, so hat er augenscheinlich auch nicht Zeit genug gehabt, um die Färbungsmethode von WEIGERT genau anzuwenden, da die Veröffentlichung des Letzteren und die Dissertation von LAURENT fast zu gleicher Zeit, nämlich im Laufe eines Monats im Druck erschienen“. Insofern in dieser persönlichen Bemerkung die Unterstellung enthalten ist, als habe LAURENT ohne Be-

rechtigung die WEIGERT'sche Färbung für elastisches Gewebe unter den von ihm angewandten Methoden aufgeführt, weisen wir diese Verdächtigung auf's Entschiedenste zurück. Die fragliche Methode WEIGERT's stand uns thatsächlich schon zur Zeit der LAURENT'schen Untersuchungen, also vor der durch WEIGERT erfolgten Veröffentlichung, zur Verfügung.

Doch kehren wir zum Thema zurück. MELNIKOW's Untersuchungen beziehen sich auf die Lagerung des ersten, die Pachymeningitis einleitenden Exsudats, und er konnte in einer Reihe von Fällen nachweisen, dass dieses Exsudat und die aus demselben hervorgehenden Membranen nicht die Membrana elastica abheben, also nicht zwischen ihr und der Dura gelagert sind, sondern dieser Membran nach innen zu aufsitzen. Wir haben auch unsererseits Veranlassung genommen, eine neue Reihe von mit Pachymeningitis behafteten Duren zu untersuchen und die von MELNIKOW angewandte Methode dabei zu berücksichtigen.

Die Duren, zum Theil schon vor längerer Zeit gesammelt, wurden in Formalin gehärtet. Ein Theil der von dem Process befallenen Stellen wurde zur Untersuchung in Flächenbildern nach der früher von uns angegebenen Methode benutzt, ein anderer Theil zur Anfertigung von Querschnitten, nach vorheriger Einbettung in Celloidin.

I.

45 jähriger Mann. Sectionsbefund: Empyem. Status post thoracotomiam. Atelectasis pulmonis sinistri. Pleuritis adhaesiva dextra. Oedema pulmonis dextri.

Auf der Dura ein schwacher grauweisslicher Belag, an einzelnen Stellen mit kleinen hellrothen Punkten durchsetzt.

Mikroskopisch besteht dieses abhebbare Häutchen aus Fibrin und zahlreichen Wanderzellen. Zieht man an Stellen, an denen dieser Belag abgehoben ist, die fibröse Duralamelle ab, so sieht man auf dieser die Capillarschicht in Bezug auf die Gefässe unverändert, dagegen mit zahlreichen Wanderzellen durchsetzt.

In Querschnitten erscheint ein fibrinöser, mit Kernen durchsetzter Belag auf der Dura; stellenweise in demselben auch sehr feine Bindegewebsfasern; elastisches Gewebe, vielfach in Form von mehreren Fasern, liegt an der Grenze der fibrinösen Dura und der Auflagerung. Pigment findet sich nirgends. Blutungen nur im Bereich der makroskopisch sichtbaren kleineren Fleckchen.

Bemerkungen: Der Fall ist aufzufassen als eine ganz frische fibrinös-hämorrhagische Entzündung der harten Hirnhaut. Ausser dem Exsudat, in welchem nur die ersten Anfänge der Organisation bemerkbar sind, kaum nennenswerthe Veränderungen.

II.

26jährige Frau. Sectionsergebniss: Embolischer Erweichungsherd im Gehirn, Endocarditis verucosa valvulae mitralis, Thrombus auf der Valvula mitralis, Myocarditis, Embolie und Thrombose der Iliaca communis dextra und cruralis sinistra, Gangrän des rechten Fusses, Infarkt in der Milz, Infarktnarben in den Nieren, Pleuratranssudate, Ascites, Lungenödem.

Die Innenfläche der Dura an der Convexität erscheint beiderseits etwas matt glänzend. Es lässt sich ein feines Häutchen daselbst von der Dura abheben.

Mikroskopisch besteht dasselbe aus Fibrin mit eingeschlossenen Zellen. Ein Theil der letzteren lässt sich als Lymphocyten bestimmen, ein anderer Theil als Wanderzellen, ein- oder mehrkernig, mit grösserem runden Protoplasma. Ein dritter Theil der Zellen besitzt grossen Kern oder auch reichlich verschieden geformtes Protoplasma. Es sind dies offenbar die von Ribbert in seinem Lehrbuch der pathologischen Histologie erwähnten Zellformen, die wahrscheinlich als fixe Elemente aufzufassen sind. Unter dieser Fibrinlage, die übrigens nicht so sehr zart ist, gelingt es nicht, gefässhaltige Membranen nachzuweisen. Dagegen sind die Capillarschicht und die fibrösen Duraschichten mit ein- und mehrkernigen Leukocyten durchsetzt.

Querschnitte ergeben auf der Dura eine ziemlich dicke Lage Fibrin mit den oben erwähnten Zellformen. An der der Dura anstossenden Partie sieht man auch spärliche feine Bindegewebsfasern, so wie von der Dura in die Fibrinschicht eindringende Gefässe. Die inneren Schichten der Dura selbst sind sehr reichlich mit ein- und mehrkernigen Leukocyten durchsetzt. Dieselben liegen namentlich reichlich um die Gefässe herum. Die Färbung des elastischen Gewebes ergiebt, dass an der Grenze des fibrösen Duratheiles ganz dünne spärliche Fasern liegen. Auf grosse Strecken fehlen dieselben gänzlich. Pigment und Blutungen waren weder makroskopisch noch mikroskopisch in Flächen- und Querschnittpräparaten erkennbar.

Bemerkungen: Die Dura befindet sich in dem Zustand einer einfachen fibrinösen Entzündung. Die Organisation des Exsudates ist in den allerersten Anfängen begriffen. Pigment und Blutungen finden sich nicht und der fibrinöse Belag war mit blossem Auge trotz seiner relativen Dicke kaum wahrnehmbar.

III.

30jährige Frau. Tubentuberkulose. Tuberkulöse Peritonitis. Tuberkulöse Meningitis. Allgemeine Miliartuberkulose.

Auf der Convexität der Dura ein leichter fibrinös hämorrhagischer Beschlag. Flächenpräparate zeigen, dass die Auflagerung theils aus Blut und Fibrin besteht, theils aus einem sehr kernreichen wenig vaskularisirten Bindegewebe. Die Capillarschicht unter diesem Belag ist unverändert, zeigt höchstens etwas stärkere Kernansammlung um die Gefässe.

Auf dem Querschnitt erweist sich die Membrana elastica interna gut ausgeprägt, namentlich bei schwacher Vergrösserung imponirt sie als eine einheitliche gleichmässig dicke Membran. Bei starker Vergrösserung besteht dieselbe an vielen Stellen aus mehrfachen dünnen Lagen, ferner gehen zahlreiche gröbere und feinere Abzweigungen von ihr ab und verlieren sich in der fibrösen Schicht der Dura. Nach innen von der elastischen Membran

beginnt die pachymeningitische Auflagerung zunächst mit einer Lage dicht angeordneten fibrillären Bindegewebes, weiter nach innen folgen reichlichere Gefässe, locker angeordnete Bindegewebsfasern mit frischen Blutungen und Fibrin durchsetzt. Pigment hat sich nirgends gefunden.

Bemerkungen: Die Erwartung in diesem Falle, die allerersten Anfänge der Entzündung zu finden, bestätigten sich nicht, da das Mikroskop auf der Dura eine bindegewebige Auflagerung nachwies, welche mit blossem Auge nicht wahrgenommen wurde. Nirgends fanden sich Capillarwucherungen und Membranen in solcher Form, wie sie von uns als charakteristisch für echte Pachymeningitis angesehen wird. Es würden daher die hier vorliegenden Membranen als durch Organisation entstanden zu deuten sein und der ganze Krankheitsprocess wäre als eine einfache fibrinös-hämorrhagische Entzündung der Dura aufzufassen.

IV.

36 Jahre alte Frau, die früher an Erysipel gelitten hatte, das zu operativem Eingriff Veranlassung gegeben hatte, da es phlegmonös geworden war. Section ergab: Pachymeningitis, Endocarditis, Myocarditis, Lungenödem.

Die Dura war an beiden Seiten der Convexität gleichmässig mit einer dünnen Haut bedeckt. Die Haut war blass weisslich gefärbt, nur an einzelnen Stellen waren in derselben verästelte Gefässe erkennbar. Mit blossem Auge war keine Spur von Blutungen oder Pigment in der Membran erkennbar. Die Haut haftete an einzelnen Stellen an der Arachnoidea und hob sich daher beim Zurücklegen der Dura von letzterer ab. Aber auch im Uebrigen war die Haut von der Dura leicht abhebbar. Unter der abgehobenen Membran schien die harte Hirnhaut für das blosse Auge glatt und glänzend.

Mikroskopischer Befund: Das abhebbare Häutchen im Flächenpräparat betrachtet besteht aus lockerem fibrillärem Bindegewebe, ziemlich reichlichen länglich-ovalen Kernen und sehr wenig Gefässen. Nach Abhebung der Membran lässt sich von der Dura ohne Weiteres keine Schicht abheben. Jedoch kann man von einem seichten Einschnitt aus zunächst wiederum ein feines Häutchen abheben. Dieses besteht mikroskopisch aus bindegewebiger Grundlage mit sehr feinen Fibrillen. WEIGERT'sche Fibrinfärbung fiel negativ aus. Der Gehalt an Fibroblastenkernen war ein mässiger. Ausserdem waren auch lympho- und leukocytäre Zellformen erkennbar.

Es wurde darauf nach Abhebung der letzten Membran die oberste fibrilläre Schicht der Dura abgezogen und auf dieser zeigte sich mikroskopisch die Capillaren der Dura, die normal waren.

An Querschnitten erkennt man, dass das Häutchen, welches wie oben beschrieben, theilweise spontan abgehoben war, theilweise sehr leicht abgehoben werden konnte, nicht die gesammte pachymeningitische Auflagerung darstellt, sondern, dass auf der Dura noch eine recht beträchtliche Membran zurückbleibt. Die gesammte pachymeningitische Haut hat sich also in der Mitte getrennt; das auf der Dura zurückbleibende Stück derselben sitzt der Dura fest auf und besteht aus Bindegewebsfibrillen, welche der Dura parallel liegen. Der abgehobene Theil der Membran ist ebenso gebaut, nur lockerer, und erscheint kern- und gefässreicher. An ihrer der Dura zugekehrten

Fläche liegen in der abgehobenen Membran einige grössere capillare Gefässe. Pigment findet sich in den Membranen nur ganz vereinzelt in Spuren.

An der Grenze der Dura und der ihr aufliegenden fibrösen Schicht liegt eine zarte elastische Membran. Im Uebrigen ist die Dura sehr arm an elastischem Gewebe; auch die neugebildeten Membranen enthalten keine elastischen Elemente. In der Dura treten einige Gefässquerschnitte durch ihre Weite stärker hervor.

Bemerkungen: Es handelt sich in diesem Falle offenbar um einen zum Stillstand gekommenen Process. Das Endresultat ist eine weissliche, in ihrer Färbung der Dura sehr ähnliche Membran. Nirgends tritt ein Bau der Membran zu Tage wie bei der echten Pachymeningitis. Das einzige, das dem Process Aehnlichkeit mit der echten Pachymeningitis verleiht, ist die leichte Abhebbarkeit der Membran. Indessen ist dieselbe hier durch besondere Momente bedingt, wahrscheinlich durch die Verwachsungen mit der Arachnoidea, auch betrifft die Abhebbarkeit nur einen Theil der Membran, die andere Hälfte derselben haftet in sehr fester Verbindung an der Dura und war für das blosse Auge als solche gar nicht erkennbar. Man glaubte die Dura selbst vor sich zu haben, und erst das Mikroskop zeigte, dass dieselbe noch mit einer Lage von Bindegewebe bedeckt war. Ist in typischen Fällen von Pachymeningitis eine leichte Abhebbarkeit vorhanden, ist es auch die ganze Membran, welche sich abheben lässt, wovon wir uns aus Anlass dieses Falles noch besonders überzeugt haben. Es geht also im Ganzen aus dem Fall hervor, dass die Membranen aus Organisation hervorgegangen sind. Wahrscheinlich hat ursprünglich ein fibrinöses oder fibrinös-hämorrhagisches Exsudat bestanden, eine einfache fibrinöse Entzündung der Dura, als deren Resultat nach Ablauf der Entzündung eine fast pigmentlose, gefässarme, fibröse Verdickung der Dura und eine ebenso beschaffene Membran zurückbleibt, welche mit der Arachnoidea partiell verwachsen ist.

V.

31 jährige weibliche Person, die an Paranoia gelitten hatte und an Lungen-, Kehlkopf- und Darmtuberkulose langsam zu Grunde gegangen war.

Auf der Convexität der Dura eine pachymeningitische Auflagerung links stärker wie rechts; im Ganzen aber sehr gering. Die Auflagerung auf der Dura aber macht den Eindruck eines fibrinös-hämorrhagischen Beschlages; nur bei genauerem Zusehen sieht man auch stellenweise eine zarte gelblich-bräunliche Membran. Auch an der Basis cranii in der linken mittleren Schädelgrube sind kleinere Strecken der Dura mit einer sehr zarten dünnen Membran bedeckt.

An den Stellen, welche den frischen Belag zeigen, kann man mit der Pincette Häutchen abnehmen, aber nur auf kurze Strecken kleine brüchige Fetzchen. Diese bestehen grösstentheils aus Fibrin mit eingeschlossenen Rundzellen und aus Haufen von rothen Blutkörperchen. Zum weit geringeren Theile setzen sich diese Häutchen aus kernreichem Bindegewebe, das wenig dünnwandige Capillargefässe enthält, zusammen. Schabt man diese Auf-

lagerung vorsichtig herunter und zieht dann an derselben Stelle, in der Weise, wie das früher von uns angegeben wurde, die obersten fibrösen Schichten der Dura ab, so bekommt man auf dieser eine Lage von Capillaren zu sehen, die starkwandig, weit und, wenn überhaupt, dann nur in geringer Weise gegen die Norm vermehrt sind.

An der Basis cranii war nach der Härtung in Formalin die gelbliche Membran nicht mehr gut erkennbar, die Dura zeigte an den entsprechenden Stellen nur einen matteren Glanz. Eine eigentliche Membran liess sich nicht abheben. Es wurden daher die obersten Duraschichten mit abgehoben. Dabei schienen auch hier die Capillarschichten durch stärkere und reichlichere Gefässbildung etwas von der Norm abzuweichen. Es lagen Haufen von lymphocytären Zellen auf der Dura, Fibrin und Blut war nicht zu sehen.

In Querschnitten durch die erwähnten Partieen der Convexität zeigte sich auf der Dura ein Belag, der stellenweise fast ganz aus Fibrin bestand, dann fanden sich bindegewebige Fasern nur sehr spärlich in den der Dura zunächst gelegenen Schichten. An anderen Stellen war der Belag grösstentheils bindegewebig, nur an seiner inneren Seite mit einer dünnen Fibrinschicht bedeckt. Gefässe erscheinen auf dem Querschnitt nur spärlich, ebenso ist sehr wenig Pigment vorhanden. Die inneren Schichten der Dura sind ziemlich reichlich mit Rundzellen durchsetzt, welche namentlich um die Gefässe herum liegen. Die elastische Grenzmembran, gut ausgeprägt, schliesst die fibröse Dura gegen die Auflagerung hin ab.

Bemerkungen: Ein Fall aus dem Sectionsmaterial der Irren-Anstalt, der vorwiegend Fibrinexsudation und durch Organisation entstandene Membranen aufweist. Für diese fibrinös exsudative Entzündung ist wohl die Tuberkulose verantwortlich zu machen, die den Organismus befallen hatte. Die Befunde an den Capillaren liessen nicht mit voller Sicherheit ihre Betheiligung an dem Process erkennen, machen es jedoch wahrscheinlich, dass der Fall nicht als ein rein fibrinös exsudativer aufgefasst werden muss.

VI.

Peter A., 59 Jahre alt, erlitt 3 Jahre vor dem Tode einen Unfall. Nach einem Sturz von einer Leiter traten Symptome einer starken Gehirnerschütterung auf. A. klagte in der ersten Zeit nach der Verletzung über Beschwerden allgemeiner Art. Nach 2 Jahren stellten sich Krampfanfälle ein, die als epileptische Krämpfe angesehen werden müssen. In der letzten Zeit vor dem Tode nahmen die Krämpfe an Häufigkeit zu und der Kranke starb in einem solchen Anfall.

Die Section ergab einen gelben Erweichungsherd in der Rinde des Stirnhirns, und diesem entsprechend eine strangförmige Verwachsung der Pia mit der Dura. Pachymeningitis haemorrhagica. Lungenödem.

Befund an der Dura: An der Convexität linkerseits ist die Innenfläche in ihren vorderen Abschnitten mit einer ca. $^1/_2$ mm dicken, sehr gefässreichen, bräunlichen und mit blutigen Fleckchen durchsetzten Haut bedeckt, die sich mit der Pincette abheben lässt. Nach hinten zu reicht diese membranöse Auflagerung etwa bis in die Mitte des Scheitels, dort ist sie sehr dünn und zart. Die hintersten Abschnitte der harten Hirnhaut sind glatt und glänzend.

Auf der rechten Seite der Dura findet sich derselbe Process in derselben Ausbreitung, jedoch in geringerer Intensität, der Belag ist hier überall sehr dünn und nur in geringer Weise mit blutrothen Fleckchen durchsetzt. An der Schädelbasis ist die harte Hirnhaut überall glatt und glänzend.

Mikroskopischer Befund. Abgehobene Häutchen aus den dickeren Auflagerungen lassen erkennen: rothe Blutkörperchen und Fibrin, ausserdem kernreiche bindegewebige Membranen, aber diese mit engmaschig angeordneten weiten und starkwandigen Capillaren durchsetzt. Die zarten Membranen bestehen aus kernärmerer bindegewebiger Grundsubstanz mit zahlreichen weiten Capillaren und pigmentirten Zellen.

An den hinteren Abschnitten der Dura der Convexität wurde zugleich mit den obersten fibrösen Schichten der Dura die Capillarschicht abgehoben. In letzterer fand sich auch Pigment und stellenweise waren die Gefässe sehr reichlich.

Querschnitte durch die Dura und Auflagerung zugleich ergaben: am meisten nach dem Gehirn zu liegen in den dickeren Auflagerungen Fibrin und rothe Blutkörperchen, darunter nach der Dura zu folgt eine Schicht von faserig-lamellösem Bau. In dieser Schicht liegen viele weite Capillargefässe; besonders sind solche auch an der Grenze der Dura und der Auflagerung reichlich vorhanden. An den Stellen mit zarter Auflagerung zeigt die letztere mit Gefässen durchsetzt faserig-lamellösen Aufbau. In allen Theilen findet man an der Grenze der pachymeningitischen Auflagerung und Dura elastisches Gewebe, kaum in Form einer eigentlichen Membran, es stellt sich im mikroskopischen Bild als eine fein gekörnte, vielfach unterbrochene Linie dar und sitzt den fibrinösen Lamellen der Dura fest auf, zwischen denen auch Fasern eindringen.

Bemerkungen: Trotzdem in der Aetiologie Trauma vorhanden ist, können die vorgefundenen Veränderungen der Dura unmöglich auf eine traumatische Blutung bezogen werden. Das Trauma liegt 3 Jahre zurück und die Membranen zeigen zwar zum Theil Organisationsvorgänge, aber keine alten. Andrerseits besitzt der grösste Theil der Membranen den Bau wie bei typischer idiopathischer Pachymeningitis. Ob in diesem Falle die fibrinös-hämorrhagischen Schichten allein auf Blutung oder auch auf entzündliche Exsudation zu beziehen sind, muss dahingestellt bleiben. Es handelt sich jedenfalls um eine echte Pachymeningitis. Die Einwirkung des Traumas wäre wahrscheinlich in der Weise zu denken, dass durch dem mit den Unfall in Zusammenhang stehenden Rindenherd eine Epilepsie hervorgerufen wurde und durch die Reize, welche die immer häufiger auftretenden Krampfanfälle mit sich brachten, eine Pachymeningitis haemorrhagica sich entwickelt hat.

VII.

Dura früher gesammelt, aus dem Sectionsmaterial der Irrenanstalt stammend. Die Convexität der Dura ist rechterseits in einer bandtellergrossen Ausdehnung mit einer sehr dünnen gelblich gefärbten Membran bedeckt. Dieselbe lässt sich mit der Pincette mässig leicht auf längere Strecken abheben.

Mikroskopisch im Flächenpräparat betrachtet besteht sie aus einem Maschenwerk weiter starkwandiger Capillaren, die in einer zarten mit mässig viel Zellen durchsetzten bindegewebigen Grundsubstanz liegen. Pigment ist reichlich vorhanden. Auf Querschnitten bildet die Membran nur einen sehr feinen Saum, der nur an den Stellen etwas breiter wird, wo pigmenthaltige Zellen liegen. Eine elastische Grenzmembran ist in manchen Partieen gar nicht vorhanden, an anderen schliesst sie in Form einer dünnen Membran die fibrösen Schichten nach innen ab. In der Dura zeigen die Arterienstämmchen Endarteriitis. Ausserdem liegen zwischen den Fibrillen der Dura in den innersten Schichten derselben pigmentirte Zellen. Blutungen oder Fibrin war weder in Flächen- noch in Querschnittpräparaten zu sehen.

Bemerkungen: Zarteste Membranbildung, die nicht durch Organisation entstanden sein kann, enthält weder Blutungen noch Fibrin. Das reichlich vorhandene Pigment muss durch Diapedese entstanden sein. Elastisches Gewebe findet sich, allerding nicht constant, an der Grenze der Dura und der Membran. Bemerkenswerth, dass auch innerhalb der Dura Pigment liegt.

VIII.

76 Jahre alter Mann, der an Dementia senilis gelitten hat. Die Section ergiebt: Atrophia cerebri, Hydrocephalus externus, Oedem der Pia, Caries sterni, Arthritis tuberculosa der Sterno-Clavicular-Gelenke, tuberkulöse adhäsive Pericarditis, Tuberkulose des Herzmuskels, Lungenödem.

Die Dura ist im Allgemeinen glatt und glänzend, nur an einer Stelle der Convexität findet sich eine etwa Zehnpfennigstück grosse Partie, an welcher die Dura mit einer sehr zarten gelblichen Membran bedeckt ist.

Mikroskopisch zeigen abgezogene Häutchen zwar einen Reichthum an Gefässen, jedoch ist derselbe nicht so sehr gross. Das Bindegewebe der Membran ist stellenweise homogen und zart, an anderen Stellen besitzt es ovale und spindelige Kernformen. Pigment in mässiger Menge. Auf Querschnitten liegt an der Grenze der Auflagerung und der Dura elastisches Gewebe in Form einer mit vielfachen Abzweigungen versehenen Linie. Auch von den Lamellen der eigentlichen Membran sind mehrere durch die Weigert'sche Färbung gefärbt. Diese Lamellen, die eine Anordnung wie Bindegewebslamellen zeigen, sind nicht homogen sondern grobkörnig; auch sind sie nicht scharf begrenzt. In der Membran haben sich neben goldgelbem Pigment auch Pigmentschollen mit der erwähnten Färbung blau gefärbt. In der Dura selbst sind die Arterien von Endarteriitis befallen. Ausserdem liegt um die Gefässe der inneren Schichten Blutpigment in nicht unbeträchtlicher Menge.

Bemerkungen: Der Process ist, trotzdem organisatorische Vorgänge bei dem Aufbau der Membran mitgewirkt haben, unzweifelhaft eine typische Pachymeningitis haemorrhagica. Als ganz frisch kann er trotz seiner geringen Ausdehnung nicht angesprochen werden, weil Zeit zur Organisation vorhanden gewesen sein muss. In Bezug auf das Verhalten des elastischen Gewebes ist zu bemerken, dass es zweifelhaft ist, ob die erwähnten blau gefärbten Lamellen der Membran selbst elastische

Natur besitzen, sie haben nicht die sonstigen Eigenschaften elastischer Fasern; ausserdem ist der Umstand verdächtig, dass ein Theil des Pigments sich blau gefärbt hat. Eine solche Beobachtung hat der eine von uns schon früher gemacht (vergl. ZIEGLER's Beiträge Bd. 27 p. 404). Es ist möglich, dass die blaue Färbung der erwähnten Fasern auf Pigmentimbibirung zurückzuführen wäre. Das Vorhandensein von Pigmentzellen um die in der Dura selbst gelegenen Gefässe ist ein Hinweis darauf, dass der zur Blutung führende Krankheitsprocess auch in diesen Regionen seinen Sitz gehabt haben muss.

IX.

Sammlungs-Präparat von einem Paralytiker stammend. Auf der Convexität der Dura beiderseits diffus und gleichmässig ausgebildet ein 1 mm dicker membranöser Belag. Die Haut ist sehr leicht verschieblich und abhebbar, sie ist gelb-bräunlich gefärbt und mit frischen kleinen Hämorrhagieen durchsetzt.

Flächenbilder lehren, dass die Membran grösstentheils den Bau der spontan entstandenen pachymeningitischen Membranen besitzt, anderentheils auch Zeichen der Organisation nachzuweisen sind. Auf Querschnitten ist an der Grenze der alten Dura und der Auflagerung elastisches Gewebe vorhanden, das stellenweise die Form einer einheitlichen Membran darstellt, theilweise ein Bündel feinerer Fasern bildet, die den Bindegewebsfibrillen der Dura fest anhaften beziehungsweise die am meisten nach innen gelegenen Fibrillen des fibrösen Duratheiles selbst darstellen. Auch zwischen den fibrösen Schichten der Dura selbst finden sich pigmentirte Zellen, jedoch in mässiger Zahl.

X.

46 Jahre alter Paralytiker. Die Section ergab: Pachymeningitis, Leptomeningitis, Piaödem, Atrophia cerebri, Hydrocephalus internus und externus, Lungenödem, Enteritis catarrhalis. Die Dura war an der Convexität in ganzer Ausdehnung mit einer dünnen gelblichen Membran bedeckt, die fleckweise mit kleinen frischen Blutungen durchsetzt ist.

Im Flächenpräparat zeigt die Membran vorwiegend den typischen Bau pachymeningitischer Membranen. Auf dem Querschnitt präsentirt sich keine eigentliche innere elastische Grenzlamelle. Das elastische Gewebe in der inneren Schicht der fibrösen Dura besteht aus vielen sich nicht continuirlich fortsetzenden in gleicher Richtung nebeneinander herlaufender Fasern. Dabei liegen dieselben nicht einmal überall genau an der Grenze, an der die Dura an die pachymeningitische Auflagerung anstösst, sondern weiter nach aussen, sodass zwischen ihnen und der pachymeningitischen Membran auf weiten Strecken eine schmale Lage fibrösen Duragewebes erscheint. In der Dura selbst weite Gefässe, Kernwucherung um dieselben und Pigment.

An der Dura der Schädelbasis ist die Membran noch zarter und nur in Flecken verbreitet ohne Blutungen, dagegen pigmentirt, sodass sie ein bräunliches Aussehen besitzt.

Bei der mikroskopischen Untersuchung erweist sich die elastische Membran ausgeprägter als an der Convexität und bildet stellenweise eine scharf markirte Linie, an anderen Stellen dagegen wieder ein Bündel von elastischen

Fasern, die sich mit den collagenen der Dura verflechten. Das elastische Gewebe liegt im Allgemeinen unter der pachymeningitischen Auflagerung und ist überall dort durchbrochen, wo Gefässe aus der Dura hindurchtreten. Wo die Pigmentablagerung den Gefässen entlang in die Tiefe folgt, liegen oft sehr reichlich Pigmentanhäufungen unter dem elastischen Gewebe, gleichzeitig auch unter fibrösen Duraschichten.

Bemerkungen: Es ist kein Grund vorhanden, diesen Fall nicht als ein Anfangsstadium anzusehen, trotzdem eine fibrinös-hämorrhagische Exsudation nicht vorliegt. Das elastische Gewebe bestand weder in Form einer ausgesprochenen Lamelle, noch bildete es überall genau die Grenze. Die Pigmentablagerung in der Dura selbst deutet auf Betheiligung auch der tieferen Gefässe.

Wir ersehen aus vorstehenden Untersuchungen, dass die Verhältnisse bezüglich der elastischen Grenzmembran in allen Fällen ähnlich liegen, wie dies Melnikow geschildert hat. An der Grenze der fibrösen Dura liegt, wenn auch nicht continuirlich, elastisches Gewebe. Dasselbe bot allerdings in unseren Fällen nicht genau die Zeichen einer der Dura aufliegenden elastischen Membran. Vielmehr bestand dasselbe vielfach aus einem feinen Bündel mit einander zusammenhängender Fasern. Und die Beziehungen dieser elastischen Fasern zu den fibrösen Schichten der Dura waren sehr innige; nicht wie eine der Dura aufliegende einheitliche Membran verhielt sich vielfach diese Lage elastischen Gewebes, sondern so, als wenn die innersten Lagen der fibrösen Duraschicht selbst aus elastischen Fasern beständen. Auch fanden wir sie vielfach gerade an den Stellen unterbrochen, an denen Gefässe aus der Dura nach innen austraten. Wir können daher nicht umhin, einen Zweifel darüber zu äussern, ob diese elastische Membran mit dem structurlosen Häutchen identisch ist, das nach Key und Retzius unter dem Epithel liegt und die Capillarschicht der Dura bedeckt. Selbst wenn dies aber auch der Fall wäre, was würde aus der Lage dieser elastischen Membran zur pachymeningitischen Auflagerung dann folgen? Doch höchstens das, dass die von uns angenommene Wucherung der Capillarschicht sich nicht so ausbreitet, dass sie diese elastische Membran abhebt. Dafür, dass diese Wucherung der Capillarschicht bei der Pachymeningitis vorhanden ist, sprechen nach wie vor alle Gründe, die wir dafür angeführt haben. So zunächst die Aehnlichkeit der pachymeningitischen Membranen, so weit sie nicht durch Organisation geliefert werden, mit der Capillarschicht. Woher sollten dann an Gefässen so reiche, aus zartem homogenem Bindegewebe bestehende Membranen stammen? Dass sie nicht durch Organisation eines Exsudats oder Extravasates entstehen, glauben wir sicher nachgewiesen zu haben. Von der Dura müssen sie andrerseits doch geliefert werden; wenn sie nun im Aufbau der Capillarschicht

der Dura gleichen, was liegt näher als auf diese als den Ausgangspunkt zurückzugreifen. Man könnte, wie das auch früher von uns ausgesprochen ist (Laurent's Dissertation p. 28), auf die Gefässe der Dura überhaupt zurückzugreifen, denn auch hierfür ergaben sich Anhaltspunkte. Zwar zeigt auch die Dura in Fällen vorwiegender Organisationsleistung weite, und wohl auch zahlreichere Gefässe, aber Bilder, wie die bei Laurent p. 14 beschriebenen, wo lockeres Membrangewebe auch zwischen den inneren fibrösen Schichten der Dura gelagert war, deuten doch wohl auf eine Betheiligung auch der tiefer liegenden Duragefässe. Ferner ist Gewicht auf den Befund von Pigment, um die in der Dura gelegenen Gefässe gelagert, zu legen, zumal dieses, wie aus obigen Protokollen hervorgeht, keineswegs selten ist. Der Befund lässt erschliessen, dass die Einflüsse, welche bei der Pachymeningitis zur Pigmentirung führen, auch für die tiefer gelegenen Duragefässe vorhanden sein müssen. In demselben Sinne hat auch der Befund von Pigment in der Capillarschicht an Stellen der Dura, an denen sonst gar keine Membranbildung vorliegt, grosse Bedeutung (Fall VI und frühere Beobachtungen). Also die Duragefässe, in erster Linie die an der Innenseite gelegene Capillarschicht, müssen den Ausgangspunkt für die bei der Pachymeningitis vorkommenden, oben genügsam charakterisirten Membranen bilden. Es fragt sich nun weiter, ob auch der Process mit einer solchen Membranbildung aus der Capillarschicht, also mit einer Wucherung der letzteren beginnt. Wir hatten auch dieses angenommen, einmal, weil wir in einigen Fällen, die als Anfangsstadien aufzufassen waren, neben dem fibrinös-hämorrhagischen Exsudat auch bereits eine Wucherung der Capillarschicht fanden und in anderen Fällen zarte Membranen ohne Organisation und Exsudation auch als Anfangsstadien deuten zu müssen glaubten. Demgegenüber hält Melnikow-Raswedenkow auf Grund seiner Fälle daran fest, dass der Process mit einer Fibrinexsudation beginne, der eventuell eine Schwellung und Wucherung des Duraepithels vorausgehe.

Eine Einigung über diese letzte Streitfrage ist von der Erledigung einer Vorfrage abhängig, nämlich, welche Art von Fällen soll man bei der Beurtheilung des ersten Anfanges der in Rede stehenden Erkrankung zu Grunde legen. Melnikow hat diese Frage auch berührt und meint, dass unser Material nicht immer gut gewählt gewesen sei, um die Frage nach den Anfangsstadien der Pachymeningitis zu entscheiden. Es ist richtig, dass wir unser Material hauptsächlich den Sectionen in der Rheinischen Provinzial-Irren-Anstalt entnommen haben, weniger dasjenige benutzten, welches die aus den Kliniken stammenden Leichen boten. Das erstere Material bot sich uns in solcher Fülle, dass wir auf das letztere, spärlichere nicht zurückzugreifen brauchten, denn wir setzten naturgemäss die Identität der an dem verschiedenartigen Material zu beobachtenden Pachymeningitiden voraus. Später nach Abschluss unserer damaligen Untersuchungen gemachte Beobachtungen liessen es aller-

dings wünschenswerth erscheinen, auch auf die an nichtgeisteskranken Individuen vorkommenden Pachymeningitiden mehr zu achten, und somit haben wir die Beobachtungen solcher Fälle in unserer obigen Casuistik nachgeholt. Damals wie heute sind wir indessen der Ansicht, dass die typischsten Pachymeningitisformen an dem Sectionsmaterial der Irrenanstalten zu beobachten sind, und dass, wer, wie MELNIKOW, dieses Material vernachlässigt, zu einer einseitigen Auffassung des Krankheitsprocesses kommen muss. Auch bei den Sectionen Geisteskranker findet man die in Rede stehende Duraerkrankung in allen Stadien an und geringe Entwicklung derselben ist gar nicht selten, sei es, dass die gesammte Veränderung geringfügig ist, sei es, dass bei stärkerer Entwicklung an der Convexität, die zartesten Auflagerungen an der Basis der Dura haften. Wir wollen sehr wohl beachten, dass die geringe Ausdehnung und Intensität eines Processes noch nicht ein langes Bestehen desselben ausschliesst, aber wenn man wie der eine von uns bei einem seit vielen Jahren verarbeiteten Sectionsmaterial in der Irrenanstalt von 80—100 Leichen jährlich, bei denen, wie die Statistik ergiebt, in durchschnittlich 35 % Pachymeningitis vorkommt — wenn man auf Grund solcher Erfahrung sagen muss, dass man bei dem Anstaltsmaterial nur selten den fibrinös-hämorrhagischen Belag sieht, sondern die ersten zarten Auflagerungen gleich als gefässreiche Membranen vorfindet, bei denen sich oft genug Fibrin ausschliessen lässt, dann ist man doch wohl berechtigt, auch solche Fälle als Anfangsstadien anzusehen. Das Material, welches gewöhnliche Krankenanstalten liefern, steht hierzu in einem gewissen Gegensatz insofern, als bei diesem fibrinöse und fibrinös-hämorrhagische Exsudate auf der Dura in der Regel als die ersten Erscheinungen auftreten. Ist man aber berechtigt, diese Fälle als die einzigen Anfangsstadien anzusehen und die am Material der Irrenanstalten gewonnenen Erfahrungen darüber zu vernachlässigen? Es kann doch kaum zweifelhaft sein, auf welches Material man mehr Gewicht legen muss, will man den Process in seinem Wesen erfassen, denn die aus den Irrenanstalten stammenden Fälle, das sind doch diejenigen, die die charakteristischen Hämatombildungen liefern, während es von Fällen, in denen ein Fibrinbelag auf der Dura erscheint, doch zweifelhaft sein muss, ob aus einem solchen Vorstadium sich derjenige Process entwickelt, den man Pachymeningitis hämorrhagica membranacea interna genannt hat.

In dieser letzten Hinsicht glauben wir unsere früheren Ausführungen noch ergänzen zu können. Es giebt Entzündungsvorgänge an der Dura, bei denen im Anfang ein fibrinöses oder fibrinös-hämorrhagisches Exsudat entsteht und sich später bindegewebige, verhältnissmässig gefässarme Membranen bilden, die mit der Dura in solche Verbindung treten, dass sie eher als Verdickungen, denn als aufgelagerte Membranen zu bezeichnen wären. Abgesehen von den durch das fibrinös hämorrhagische

Exsudat bedingten Blutungen, scheinen keine grösseren Blutungen in den Membranen selbst vorzukommen. Der Pigmentgehalt ist demgemäss meist sehr unbedeutend und die weissliche membranöse Auflagerung auf der Dura kann dieser so ähnlich sehen, dass sie der Betrachtung mit blossem Auge entgeht. Bei solchen Formen von Pachymeningitis bilden sich keine Membranen analog denjenigen, welche bei der typischen hämorrhagischen Pachymeningitis vorkommen, und eine besondere Capillarwucherung ist nicht nachzuweisen.

Den Beweis für die Aufstellung dieser besonderen Form der Entzündung der Dura enthalten die Fälle I, II, III, IV. Auch die Mehrzahl der Melnikow'schen Fälle scheint hierhin zu gehören. Speciell mache ich hier noch auf oben beschriebenen Fall IV aufmerksam, weil er ein Endstadium der einfachen fibrinösen Entzündung der Dura darstellt, eine Veränderung, welche gegenüber den typischen Fällen der Pachymeningitis haemorrhagica doch makroskopisch und mikroskopisch erhebliche Unterschiede darbietet. Dagegen, dass solche Endstadien und die Fälle einfach fibrinösen Belages zusammen gehören, lassen sich wohl kaum Bedenken erheben. Auch Melnikow kommt ja zu dem Ergebniss, dass ein Theil der Pachymeningitis zu einer vollständigen Restitutio ad integrum führen könne. Bei jungen kräftigen Individuen, so führt er aus, ist dieser Ausgang möglich und das pachymeningitische Exsudat verwandelt sich in festes Bindegewebe. Darin stimmen wir also mit Melnikow überein, nur glauben wir, dass das Vorkommen solcher mit Schwartenbildung endigenden Fälle nicht das richtige Paradigma für eine hämorrhagische Pachymeningitis abgeben. Da wir in diesen Fällen auch nur wieder Organisationsleistungen der Dura sehen und keine der für typische Fälle von Pachymeningitis charakteristischen Membranen, da ferner der Verlauf nicht stetig und nothwendig progressiv ist, und das schliessliche Resultat ein von dem der typischen Pachymeningitisfälle verschiedenes ist, so halten wir uns für berechtigt, auch derartige Fälle von der typischen Pachymeningitis haemorrhagica zu trennen, wie wir früher die mit primären Blutungen einsetzenden abgesondert haben. Die oben charakterisirte Gruppe von Fällen wäre dann als eine einfache fibrinöse oder fibrinös-hämorrhagische Entzündung der Dura aufzufassen, und diese, aber nicht die typische hämorrhagische Form, könnte man in Parallele setzen zu den fibrinösen bezw. fibrinös-hämorrhagischen Entzündnugen der serösen Häute.

Somit wären alle die Vorgänge, welche man bisher als identisch unter dem Namen der Pachymeningitis haemorrhagica interna zusammengefasst hat, in drei Gruppen zu sondern:

1. In Fälle, in denen eine subdurale Blutung das Primäre bildet. Hier bilden sich durch Organisation der Blutungen Membranen, welche äusserlich viele Aehnlichkeit mit den spontan bei der Pachymeningitis entstehenden haben. Der ganze Process ist ein

regressiver, falls nicht die an und für sich noch unbekannten Ursachen für die Ausbildung einer spontanen Pachymeningitis gleichzeitig vorhanden sind oder hinzutreten. Das Endresultat ist eine fibröse Verdickung der Dura.

2. In einer zweiten Gruppe von Fällen, die vorwiegend nach Infectionskrankheiten auftreten, beginnt der Process mit einer Auflagerung fibrinösen oder fibrinös-hämorrhagischen Exsudats auf der Dura, welches ebenfalls zur Organisation Veranlassung giebt. Es entstehen bindegewebige, der Dura innig anliegende Membranen, während der exsudative Process noch weiter gehen kann. Andrerseits kann die Erkrankung auch ihren Abschluss finden, es bleibt dann auf der Dura eine membranöse Verdickung zurück.

3. Die dritte Gruppe von Fällen ist dadurch charakterisirt, dass eine eigenthümliche Wucherung sehr gefässreicher Membranen auftritt, als deren Ausgangspunkt die Capillarschicht der Dura anzunehmen ist. Gleichzeitig können auch, und zwar je nach den Umständen, mehr oder weniger reichlich durch Organisation entstandene Membranen vorhanden sein, die Auflagerungen sind mit geringen Ausnahmen immer stark mit Blutpigment pigmentirt. Auch die nicht durch Organisation entstandenen Membranen pigmentiren sich vielfach durch Diapedese. Andrerseits geben aber auch diese gewucherten Capillaren, welche sich nicht zurückbilden, zu reichlichen und grossen Blutungen Veranlassung (Haematoma Durae matris). Der Process ist stets ein progredienter, wenn auch das Fortschreiten oft ein sehr langsames zu sein scheint, sodass, namentlich wenn keine Blutungen hinzukommen, die ganze Veränderung sich auf einer niederen Stufe erhalten kann. Der Process kann im Anfang ebenfalls einen fibrinös-hämorrhagischen oder nur hämorrhagischen Belag zeigen, indessen ist dann unter diesem die charakteristische Gefässwucherung auch nachzuweisen. In anderen Fällen sehen wir direct die charakteristische Membranbildung auftreten, sodass offenbar der Process auch mit einer solchen beginnen kann.

Wir beabsichtigen nicht, mit dieser Eintheilung die genannten krankhaften Vorgänge an der Dura auch äusserlich zu trennen. Aus praktischen Gründen mag es sogar zweckmässig erscheinen, die Gesammterscheinungen, wie bisher, unter dem Namen der Pachymeningitis haemorrhagica zusammenzufassen. Indessen für das Verständniss des Processes scheint uns die Analysirung der Vorgänge, wie wir sie vorgenommen haben, unerlässlich. Wir glauben durch unsere Darlegungen eine Reihe von Widersprüchen, welche die Lehre von der Pachymeningitis in sich trug, gelöst zu haben. Denn es ist durchaus unzutreffend, wenn MELNIKOW (S. 243 und 246) eine Darstellung giebt, nach welcher wir mit

einer erheblich von der allgemein anerkannten Ansicht abweichenden Theorie die mit wenigen Ausnahmen vorhandene Einigkeit in der Auffassung der Pachymeningitis gestört hätten und in Gegensatz träten zu der Virchow'schen Lehre. Widersprüche waren, wie in der Einleitung zu dem Vortrag von Jores ausgeführt worden ist, in der Lehre von der Pachymeningitis genugsam enthalten, und die meisten Erklärungen, sowohl diejenige von Huguenin als auch die, welche die neueren Lehrbücher der pathologischen Anatomie bringen, leiden an dem Fehler, dass sie nicht alle bei diesem eigenthümlichen Process auftretenden Erscheinungen zu erklären vermögen. Dass aber unsere Auffassung nicht zu der Virchow-Heschl'schen Lehre in Gegensatz steht, das kann, namentlich im Hinblick auf die historische Entwicklung, die diese Lehre genommen hat, keinem Zweifel unterliegen. Gerade der Punkt, der wohl bei Melnikow und Ziegler am meisten Widerspruch erregt hat, die Annahme einer selbständigen, von der Exsudation unabhängigen productiven Wucherung gewisser Schichten der Dura tritt in ähnlicher Weise bei Kremiansky hervor und in den älteren Auflagen des Lehrbuches von Birch-Hirschfeld, und beide Autoren glaubten wohl sicherlich nicht, dadurch in einen Gegensatz zu Virchow zu treten.

XVII.

Ueber Lipombildung im Uterus.

Von

Dr. Hermann Merkel,

Assistent am pathologischen Institut zu Erlangen.

Aus dem pathologischen Institut der Universität Erlangen.

Da die Lipome durchwegs einfache, gutartige Geschwülste darstellen und andrerseits hinsichtlich ihrer Frequenz hinter anderen Tumoren, wie den Fibromen, Sarkomen, und ganz besonders den Carcinomen, bedeutend zurückstehen (Gurlt (1)), galt das Interesse sowohl von Seiten der Chirurgen als der pathologischen Anatomen zumeist diesen Tumoren nur insofern, als sie eigenthümliche Erscheinungen rücksichtlich ihrer Localisation, ihres häufig multipeln und symmetrischen Auftretens sowie der Bevorzugung gewisser Organe darbieten, oder aber an Stellen im menschlichen Körper gefunden werden, wo wir sonst unter normalen Verhältnissen kein Fettgewebe vorfinden.

Weitaus am häufigsten sind unter den Lipomen diejenigen, welche im subcutanen Gewebe ihren Sitz haben; diese Gruppe hat Grosch (2) bekanntlich unter ganz neuen Gesichtspunkten betrachtet und zum Gegenstand einer geistreichen und orginellen Hypothese, die freilich nicht ohne Widerspruch geblieben ist, gemacht. Dieselbe gründet sich auf die Beobachtung, dass zwischen der Localisation dieser Lipome und dem relativen Drüsengehalt der verschiedenen Hautgebiete gewisse gesetzmässige Verhältnisse bestehen. Diesen subcutanen Lipomen, denen Grosch durch diese Auffassung eine gewisse Sonderstellung einräumen will, folgen alsdann in der Häufigkeit zunächst die subfasciellen und die im interstitiellen Gewebe der Körpermuskulatur gelegenen Fettgewebsgeschwülste; ihnen dürften die subserösen Lipome anzureihen sein, während die submucösen schon seltenere Erscheinungen darstellen. Die Beobachtungen über Fettgewebsgeschwülste im Bereich des Gehirns und

des Rückenmarks sind nur ganz vereinzelt; von Lipombildung in der Herzwandung sind nur 2 Fälle bisher bekannt.

Hinsichtlich des Urogenitalapparates ist zu bemerken, dass allerdings in der Niere relativ häufig Lipome beschrieben worden sind; doch nur selten sind dies einfache, dann im Rindengebiet gelegene Lipome, während der grösste Theil als lipomatöse Mischgeschwülste aufzufassen ist, die neben Fettgewebe noch glatte Muskulatur und abgesprengtes Nebennierengewebe enthalten. Dabei nimmt GRAWITZ (3) an, dass bei der Versprengung von Nebennierengewebe auch etwas von der Fettkapsel mit in die Niere verlagert würde, das dann durch Ueberwuchern über das Nebennierengewebe zur Bildung von Lipomen führe, während die glatten Muskelfasern nach MÜLLER (4) nur durch Versprengung von Keimen, und zwar aus der Albuginea der Niere, erklärt werden können.

Am inneren weiblichen Genitalapparat dagegen sind Lipome eine ganz ausserordentlich seltene Erscheinung; im Ovarium scheinen sie, wie aus dem Fehlen jeder diesbezüglichen Angabe in der Literatur hervorgeht, noch nie beobachtet worden zu sein, aber auch im Uterus, der doch sonst so häufig andere Tumoren der Bindesubstanzgruppe beherbergt, finden sich, wie es scheint, nur enorm selten wirkliche Lipome.

VIRCHOW (5) weist bereits in seinen Geschwülsten auf eine im Atlas von LEBERT (6) abgebildete Geschwulst des Uterus hin, trägt aber Bedenken, dieselbe als Lipom zu bezeichnen, „da das interstitielle Gewebe der glatten Muskulatur sonst nicht als ein zur Fettaufnahme prädisponirtes bekannt ist.“ Diese Bemerkung mag wohl der Grund sein, weshalb in keinem späteren Lehrbuch der Gynäkologie davon Notiz genommen wurde; doch, wenn auch LEBERT seiner Abbildung nur die Worte beifügt: „Coupe d'un utérus qui renferme une grande quantité de tissu adipeux dans sa substance“ ohne jede weitere Beschreibung des Präparates, so dürfen wir doch, besonders im Hinblick auf unsere Beobachtungen diesen ausserordentlich sorgfältig abgebildeten Tumor als ein fibröses Lipom des Uterus auffassen.

In den mir zugänglichen Handbüchern der Gynäkologie findet sich nicht nur nirgends, wie erwähnt, der LEBERT'sche Fall, sondern es fehlt überhaupt jede Angabe über das Vorkommen von Lipomen im Uterus. Ebenso fehlt in den meisten pathologisch anatomischen Lehrbüchern jede Notiz darüber; nur ZIEGLER (7) schreibt bei dem Kapitel der Uterusgeschwülste: „Lipome des Uterus sind sehr selten“. ORTH allein berichtet über einen wirklichen Fall mit den Worten (8) „ . . . eine grosse Seltenheit dürfte das von mir beobachtete etwa mandelgrosse polypöse Lipom des Cervicalkanals sein.“ Auf einen von BRÜNINGS (10) berichteten Fall werde ich später zurückkommen.

Somit stellt das Auftreten von Lipomen im Uterus eine ganz enorme Seltenheit dar. Aus diesem Grund wird die Veröffentlichung

zweier derartiger Beobachtungen in Folgendem sicherlich gerechtfertigt erscheinen.

Der I. Fall (A. J. Nr. 66/1899) wurde dem Erlanger pathologischen Institut von auswärts zugesandt und ist nach Kaiserling fixirt in der Institutssammlung aufbewahrt: Der Uterus zeigt eine ganz abnorme Gestalt und Grösse insofern, als die rechte Hälfte desselben eine kugelige Auftreibung nach vorne und oben aufweist, ganz ebenso wie dies bei interstitieller Myomentwicklung mitunter der Fall zu sein pflegt. Dementsprechend sieht man auf dem Durchschnitt in die rechte Wand des Uterus eingelagert einen hellgelben Tumor, etwa von der Grösse einer Billardkugel. Derselbe besitzt eine weichelastische Consistenz; eine Läppchenanordnung ist an dem Präparat nicht wahrnehmbar. Gegen die umgebende Uterusmuskulatur grenzt sich die Geschwulst ganz scharf ab und scheint leicht ausschälbar; sie wölbt sich, nur von dünner Muskelsubstanz überzogen, so stark in das Cavum uteri vor, dass dieses ganz flach gedrückt, eng und in die Länge gezogen erscheint und sich so zugleich mit der linken Uterushälfte dem Tumor seitlich anschmiegt. Der etwas verlängerte Cervicalkanal ist fast völlig obliterirt, an der Portio befindet sich eine kleine Erosion. Während die linke Tube an normaler Stelle inserirt, geht die rechte an der Rückseite der kugeligen Vorwölbung in die Uterussubstanz über. Der Tumor hat sich demnach interstitiell entwickelt in der vorderen Uteruswandung nahe dem rechten Tubenansatz. — Ausserdem sind noch zwei knotige subseröse breit aufsitzende Tumoren an der Rückseite des Uterus vorhanden; nämlich ein ca. haselnussgrosses hartes Fibrom an der Hinterfläche des Uteruskörpers sowie ein zweites kleineres und weicheres mehr im Gebiete der Cervix.

Auch mag noch beigefügt werden, dass bei der Obduction des betreffenden Individuums noch ein kleines Psammom dem Schädeldach aufsitzend vorgefunden wurde.

Entsprechend dem makroskopischen Befund ergab die mikroskopische Untersuchung des grossen interstitiellen Tumors typisches Fettgewebe, dessen Zellen in der Grösse ungefähr denen des normalen Fettgewebes entsprechen, also etwas kleiner sind wie diejenigen, die wir gewöhnlich in Fettgewebsgeschwülsten vorfinden. Zwischen den Zellen ist nur ein ganz spärliches zartes Bindegewebsnetz vorhanden; in der Peripherie wird die Uterusmuskulatur concentrisch verdrängt.

Es handelt sich demnach um ein weiches Lipom in der Wand des Uteruskörpers.

In den beiden kleinen Tumorknoten fand sich kein Fettgewebe vor; nach der mikroskopischen Untersuchung handelte es sich um einfache Fibromyome, von denen das eine zahlreiche hyaline und verkalkte Partieen aufwies.

Der II. Fall (S. Nr. 169/1899) wurde bei der Section einer 63jährigen ledigen Insassin der Erlanger Kreisirrenanstalt gewonnen und wird ebenfalls nach Kaiserling fixirt in der Institutssammlung aufbewahrt. Die Vergrösserung des Uterus, die auch hier wieder hauptsächlich die rechte Seite des Uteruskörpers betrifft, ist eine bedeutend mächtigere wie bei Fall I; sonst sind die Verhältnisse ganz die gleichen wie dort. Der sagittale Durchschnitt durch den Uterus zeigt ebenfalls in der rechten Wand desselben einen kugeligen Tumor eingelagert, etwa von der Grösse einer Orange. Derselbe grenzt sich nach allen Seiten gegen die ihn umgebende Uterusmuskulatur — soweit makroskopisch erkennbar — scharf ab und wölbt sich ebenso wie jener Tumor I in das Uteruscavum hinein, das sich infolgedessen flach gedrückt und lang ausgezogen dem Tumor anschmiegt. Im conservirten Präparat hat sich die Uterusmuskulatur etwas zurückgezogen, sodass die Geschwulst über die Fläche vorzuquellen scheint. Während die linke Tube wiederum an normaler Stelle inserirt, geht die rechte an der hinteren Fläche und zwar mehr im unteren Theil in den vergrösserten Uterus über, da sich der Tumor nach vorne und oben entwickelt hat. Die Farbe der Geschwulst ist (an dem conservirten Präparat) mehr weisslichgelb, die Substanz von talgartiger Beschaffenheit, die Consistenz bedeutend derber wie im ersten Fall. Eine Läppchenbildung ist noch deutlich erkennbar, und es sind die einzelnen Läppchengruppen, wie es scheint, durch schmale Bindegewebssepten von einander getrennt. Der Tumor hat sich, wie aus vorliegender Beschreibung ersichtlich, ebenfalls in der rechten Hälfte des Uteruskörpers entwickelt in der Nähe der rechten Tubenecke.

Im mikroskopischen Bild zeigt auch dieser Tumor typisches Fettgewebe, dessen einzelne Zellelemente jedoch grösser sind wie die im Fall I; sie entsprechen mithin mehr den Bildern, wie wir sie bei Lipomen sonst zu finden pflegen. In Uebereinstimmung mit dem makroskopischen Befund sieht man auch mikroskopisch eine stärkere Betheiligung von Bindegewebssubstanz am Aufbau des vorliegenden Tumors.

Im Innern des Tumors treten nämlich zwischen grösseren oder kleineren Complexen dicht aneinander gelagerter Fettzellen Bindegewebszüge von ganz verschiedener Breite und Länge auf; sie theilen sich bald in kleinere Züge, die sich dann in verschiedene Ausläufer aufsplitternd zwischen den Fettzellen verlieren. Im Innern des Tumors zeigen diese Bindegewebszüge meist nur wenige längliche Kerne, die in einer hyalinartigen Grundsubstanz eingelagert sind. Daneben sehen wir aber wieder Züge, die einen reichlichen Kerngehalt aufweisen, und es finden sich neben länglichrunden bis spindelförmigen Bindegewebskernen auch lange Zellen mit deutlich stäbchenförmigem Kern, die häufig als parallel gerichtete Züge in diesen Bindegewebssepten verlaufen. Diese

Zellen sind zweifellos als glatte Muskelfasern anzusprechen; sie zeigen auch auf Querschnitten die für dieselben typischen Bilder. Nirgends konnte ich, was ich hier gleich besonders hervorheben will, beobachten, dass sich etwa diese Muskelzellen durch Auftreten von Fetttröpfchen im Protoplasma allmählich in richtige Fettzellen umzuwandeln scheinen (Brünings (10)); doch sind wohl an den Kernen da und dort die Zeichen regressiver Metamorphose vorhanden.

Diese glatten Muskelfasern finden sich nun aber nicht nur im Innern des Tumors, sondern auch in den peripheren Partieen vor; und zwar sehen wir hier, wie aus der die Geschwulstkapsel bildenden durch excentrischen Druck comprimirten Uteruswandung ganze Züge jener Muskelfasern zugleich mit Bindegewebszellen in das Fettgewebe hereinziehen, wie diese Züge an vielen Stellen rasch ihren Charakter verlieren und sich unter Verschwinden der specifischen Elemente in hyalinartige, sehr kernarme Septen verwandeln, die sich dann — wie oben erwähnt — zwischen den Fettzellen aufsplittern und verschwinden; an anderen Stellen dagegen können wir jene Züge glatter Muskelfasern noch deutlich weit ins Innere des Tumors hinein verfolgen.

Auch das Fettgewebe zeigt ein eigenthümliches Verhalten gegenüber dem umgebenden Muskelgewebe: wir sehen nämlich schon in den breiteren, direct aus der Kapsel in den Tumor hineinziehenden Septen da und dort grössere und kleinere Fettzellen auftreten, ja sogar im Bereich der concentrisch verdrängten kapselartigen Uteruswandung tauchen an einzelnen Stellen bereits Fettzellen und Fettzellengruppen auf.

Daraus erkennen wir, dass ein doppeltes Wachsthum des Tumors in diesem Fall besteht; nämlich einerseits ein vom Innern der Geschwulst ausgehendes, das sich durch die concentrische Verdrängung des umgebenden Muskelgewebes documentirt, sodass eine förmliche Kapsel um den Tumor gebildet wird; andrerseits zeigen uns aber die eben beschriebenen Bilder in der Peripherie der Geschwulst, dass dort auch ein unregelmässiges infiltrirendes Vordringen der Fettzellen in die umgebende Uterusmuskulatur stattfindet. Durch diese letzt angeführte Wachsthumsart findet sich eine ganz ungezwungene Erklärung für das Auftreten jener Fettzellen in der Uterusmuskulatur an der Peripherie des Tumors.

Die vorliegende Geschwulst ist sowohl nach ihrem makroskopischen wie mikroskopischen Verhalten als eine Fettgeschwulst aufzufassen und in Berücksichtigung ihres derben Charakters als Lipoma durum im Uteruskörper zu bezeichnen.

In beiden Fällen handelt es sich also um das Auftreten von Geschwülsten in der Uteruswandung, die wir nach dem oben geschilderten Befund als richtige Lipome betrachten müssen. Andrerseits zeigen diese Tumoren hinsichtlich ihrer Form, ihres Wachsthums und ihres sonstigen

Verhaltens zum Uterus eine völlige Uebereinstimmung mit interstitiellen Myomen und Fibromyomen.

So bieten denn die vorliegenden Fälle nach zwei Richtungen hin grosses Interesse: erstlich nämlich vom gynäkologischen Standpunkt aus, da es sich hier um das Auftreten einer Tumorart handelt, die — wie es scheint — bisher nur dreimal im Gebiet des inneren weiblichen Genitalapparates beobachtet wurde, und zwar zweimal im Corpus uteri (LEBERT und BRÜNINGS) und einmal in der Cervix (ORTH). Die weitgehende Uebereinstimmung der beschriebenen Lipome mit Uterusmyomen hinsichtlich des anatomischen Verhaltens wie des event. gynäkologischen Untersuchungsbefundes könnte die klinische Differentialdiagnose in diesen Fällen erschweren, doch dürfte dieselbe bei der exquisiten Seltenheit der Lipome kaum in Frage kommen. Für die Pathologen aber sind die beschriebenen Tumoren insofern von Bedeutung, als es sich hier um das ganz aussergewöhnliche Vorkommen von echten Fettgeschwülsten innerhalb glatter Muskulatur handelt.

Wenn wir nun nach der Genese dieser Tumoren fragen, so müssen wir zunächst einen kurzen Blick auf die Lipome im Allgemeinen werfen: VIRCHOW trennt in seinen Geschwülsten (l. c) die hyperplastischen Lipome von den heteroplastischen. Bei weitem die meisten Fettgeschwülste finden sich nämlich an Stellen des Körpers, die schon unter physiologischen Verhältnissen Fettgewebe in grösserer oder geringerer, unter Umständen allerdings nur in ganz verschwindender Menge enthalten; sie entstehen also hier durch Wucherung des präexistirenden Fettgewebes und werden dementsprechend als hyperplastische Lipome bezeichnet. Diesen gegenüber stellt VIRCHOW die heteroplastischen Formen, d. h. diejenigen, die sich an Orten vorfinden, wo Fettgewebe oder ein zur Fettansammlung disponirtes Gewebe nicht als präexistirend angenommen werden kann; als Prototyp dieser Gruppe beschreibt er die Lipome der Nieren, verkennt jedoch selbst nicht die Schwierigkeit einer strikten Scheidung, indem er sagt (l. c. S. 386): „... an anderen Orten kann es zweifelhaft sein, in welche Kategorie ein solches Ding gehört.“

Diese Auffassung von der Entstehung derartiger Lipome durch Umwandlung von Bindegewebe in Fettgewebe hat nach unseren jetzigen Kenntnissen von der Metaplasie recht wenig Wahrscheinlichkeit für sich, und so nimmt man wohl mit Recht an, dass es sich bei allen Lipomen um Wucherung von präformirtem Fettgewebe handle; in den Fällen, wo sich die Tumoren an einer sonst von Fettgewebe völlig freien Stelle des Körpers entwickeln, werden wir annehmen müssen, dass es sich um hyperplastische Wucherung eines bei der Anlage des betr. Organs, also embryonal abgesprengten Fettgewebskeims handelt.

Wenden wir uns nun zu unseren Fällen, so ist zu bemerken, dass sich unter normalen Verhältnissen weder innerhalb der glatten Muskulatur überhaupt, noch speciell in der des Uterus Fettgewebe vorfindet; es kann sich hier mithin nicht um einfache hyperplastische Lipome handeln.

Nun könnte man die Frage aufwerfen, ob nicht ein Myom oder ein Fibromyom durch Metaplasie seiner Zellelemente in ein Lipom übergehen könne. Diese Möglichkeit drängt sich uns auf, wenn Orth (l. c. S. 485) schreibt, dass in Fibromyomen (freilich selten) Fettgewebe vorkomme; Freund (9) hat wohl den mikroskopischen Beweis dafür erbracht, dass sich in Myomen unter Umständen fettige Degeneration der Geschwulstelemente einstellen kann, doch konnte ich für die Angabe Orth's, dass sich in seltenen Fällen in Myomen Fettgewebe vorfinde, keine weiteren Belege ausfindig machen. Nur Brünings (10) berichtet über ein von ihm selbst bei einer 55 jährigen Person operirtes Lipomyom; in diesem glaubt nun Brünings den directen Uebergang von Muskelzellen in Fettzellen mikroskopisch nachgewiesen zu haben:[1] „Man kann beobachten, wie in der Muskelzelle Vacuolen auftreten, die nach und nach grössere Dimensionen annehmen und so schliesslich eine grosse Fettzelle bilden, wobei der Kern am Rand der Zelle platt gedrückt erscheint . . .“

In unseren beiden Fällen konnte ich, wie bereits oben bemerkt, derartige Uebergangsbilder nicht nachweisen.

Eine Umwandlung von glatter Muskulatur in Fettgewebe dürfte überhaupt bisher noch nirgends beobachtet worden sein. Und wenn eine derartige Metaplasie möglich wäre, so müsste doch meines Erachtens bei der grossen Menge von Uterusmyomen, die beobachtet werden, der Befund von Fettgewebe in Myomen nicht so exquisit selten erhoben werden, wie es thatsächlich der Fall ist.

Wenn wir also eine derartige Entstehung durch Metaplasie für unsere Fälle von der Hand weisen müssen, so bleibt uns nur die Annahme übrig, dass jene beiden Lipome entstanden sind durch hyperplastische Wucherung eines embryonal in die Uteruswandung gelangten Fettgewebskeims.

Halten wir an dieser Annahme fest, so können wir, wie ich glaube, sowohl den Fall Brünings wie auch die Angabe von Orth (über das Vorkommen von Fettgewebe in Uterusmyomen) mit unseren beiden Beobachtungen vereinigen, wenn wir von folgender Erwägung ausgehen: Finden sich in einer Uteruswandung nicht nur Myomanlagen, sondern

---

[1]) Freilich muss ich gestehen, dass ich selbst bei der Durchsicht der mikroskopischen Präparate, die mir Herr Dr. Brünings in liebenswürdigster Weise gestattete, keine überzeugenden Bilder von derartigen Umbildungen constatiren konnte.

auch embryonal verlagerte Fettgewebskeime vor, und gerathen beide in Wucherung, so werden wir, je nachdem das eine oder das andere Gewebe überwiegt, von einem Lipomyom oder Myolipom sprechen, und derartige Tumoren werden sich dann mit der Angabe ORTH's decken, dass in Uterusmyomen Fettgewebe vorkommt. Wenn nun unter irgend welchen Verhältnissen (z. B. im Klimakterium etc.) ein Stillstand oder eine gewisse Rückbildung des myomatösen Geschwulstgewebes einträte, könnte wohl das in seiner Wachsthumstendenz nicht beeinträchtigte Fettgewebe mehr und mehr die Oberhand gewinnen und die muskulären Elemente allmählich zum Schwinden bringen; es sind das alsdann ähnliche Verhältnisse, wie sie MÜLLER (4) für die Lipome der Niere anführt: „... in Ausnahmefällen kann auch bei der Verlagerung von Nebennierenkeimen (in die Niere) Fettgewebe mit verlagert werden und durch allmähliches Ueberwuchern zur Lipombildung führen.“ Auf diese Weise kann ein grosser Theil des myomatösen Gewebes durch Atrophie zu Grunde gehen, und wir werden dann sehr wohl an den Muskelzellen wie -Kernen degenerative Erscheinungen beobachten können, wie sie in dem kurzen Bericht BRÜNINGS selbst (l. c.) beschreibt, und wie sie doch sicherlich mehr für den von uns vermutheten Entstehungsmodus sprechen als für die von BRÜNINGS angenommene Metaplasie!

Was nun unsere beiden Fälle betrifft, so handelt es sich in dem ersten wohl um eine rein hyperplastische Wucherung eines embryonal in die Uteruswandung verlagerten Fettgewebskeims; ob in dem II. Fall die Muskelfasern im Innern des Tumors auf Reste gleichzeitig angelegter Myomkeime hindeuten, darüber ist es schwierig ein Urtheil abzugeben. Die relativ geringen Mengen derselben im Innern des Lipoms und der deutliche Zusammenhang der Muskelzüge in den äusseren Theilen mit der kapselartig verdrängten Uterussubstanz legen eigentlich den Gedanken näher, dass wohl der grösste Theil der Muskel- und Bindegewebszellen im Tumor direct von der umgebenden Uteruswandung stammt; das oben geschilderte stellenweise mehr infiltrirende Wachsthum des Fettgewebes der Peripherie (im Fall II) in die Uterussubstanz hinein dürfte sicher auch darauf hinweisen.

Hinsichtlich des von ORTH (l. c.) beschriebenen polypösen Lipoms des Cervicalkanals dürfen wir wohl annehmen, dass auch ihm die gleiche Genese zu Grunde liegt. Aller Wahrscheinlichkeit nach hat sich dieses Lipom in der Wand des Collum uteri, das sonst ausserordentlich selten Bindesubstanzgeschwülste beherbergt, entwickelt und zwar ebenfalls aus einem embryonal verlagerten Fettgewebskeim; erst bei seinem Wachsthum aus der Tiefe nach dem Cervicalkanal hat es sich, die Schleimhaut vorwölbend, gestielt.

Auch der von VIRCHOW citirte LEBERT'sche Fall schliesst sich, soweit man bei den spärlichen Angaben urtheilen kann, ungezwungen

dieser Hypothese an; gleichviel ob er Muskelsubstanz enthält oder nicht.

So können wir denn auf Grund vorstehender Betrachtungen unsere Beobachtungen mit den wenigen bisher beschriebenen Fällen vereinigen zu dem Satz:

Die enorm seltenen Fälle, bei denen sich in der Uteruswandung Fettgewebsgeschwülste vorfinden, sei es in Form von reinen (weichen oder fibrösen) Lipomen, sei es in Form von Lipomyomen, legen den Gedanken nahe, dass es sich dabei um abnorme embryonale Einlagerung von Fettgewebe handelt, das sich dann entweder im Sinn einfacher hyperplastischer Wucherung selbständig zum typischen Lipom entwickelt oder bei gleichzeitiger Myomanlage zur Bildung eines Lipomyoms führt.

Literaturverzeichniss.

1) Gurlt, Archiv für klin. Chirurgie Bd. XXIV.
2) Grosch, Dtsche. Zeitschr. f. Chir. Bd. 26.
3) Grawitz. Virch. Arch. Bd. 93.
4) Müller, Virch. Arch. Bd. 145.
5) Virchow, Geschwülste I p. 364 ff.
6) Lebert, Atlas d'anat. path. Pl. XVI Fig. 11 Tom. I.
7) Ziegler, Lehrbuch der spec. path. Anatomie 9. Aufl.
8) Orth, Lehrbuch der spec. path. Anat. II. Theil.
9) Freund, A. W., Klin. Beiträge für Gynäkologie III. p. 152.
10) Brünings, Verhandlungen der VIII. Vers. der Dtsch. Gesellschaft für Gynäkologie zu Berlin.

XVIII.

Mittheilungen aus dem pathologischen Institut in Genf.

Von

Dr. Siegfried Oberndorfer,
Assistent.

I. Lymphcysten der Nebenniere.

Bei der Autopsie eines an Darmeinklemmung rasch zu Grunde gegangenen 34 jährigen Mannes fand sich an Stelle der linken Nebenniere ein kleinapfelgrosser rundlicher Tumor, der äusserlich keine Fluctuation zeigte. Beim Einschneiden desselben spritzte eine leicht gelblich gefärbte völlig klare Flüssigkeit unter starkem Druck hervor; es liess sich nun erkennen, dass es sich um eine Cyste handelte, die in der Nebenniere selbst ihren Sitz hatte; denn das obere Segment der Cyste war haubenartig von noch vorhandenem, wenn auch stark verändertem Nebennierengewebe umgeben, dessen Breite nach unten zu immer mehr und mehr abnahm, sodass die unteren Partieen der Cyste von Nebennierengewebe nicht mehr bedeckt waren.

Die rechte Nebenniere zeigte keinerlei pathologische Veränderungen.

Die mikroskopische Untersuchung des Cysteninhaltes ergab, dass es sich um eine lymphatische Flüssigkeit mit wenig Leukocyten handelte.

Die Schnittfläche der noch vorhandenen Nebenniere in ihren centralen Partieen ist von bräunlicher Farbe; eine Differenzirung von Rinden- und Marksubstanz ist hier nicht mehr möglich; im Gewebe treten deutlich zahlreiche kleine Hohlräume vor, die der ganzen Schnittfläche einen mehr oder weniger maschenartigen Charakter verleihen; die Wand der grossen Cyste ist überall gleich derb, von weisslich bläulich

durchschimmernder Farbe, ihre Dicke beträgt durchschnittlich 0,8 mm. Auf Transversalschnitten durch die äusseren Segmente des Organs lässt sich nun beobachten, dass hier die Unterscheidung von Mark- und Rindensubstanz wieder deutlicher wird, um dann in den periphersten Partieen wieder völlig das normale Aussehen zu gewinnen.

Die mikroskopische Untersuchung lässt ersehen, dass es sich um multiple Lymphangiectasieen der Nebenniere handelt, die stellenweise zur Bildung kleiner Cysten geführt haben, und in deren Folge auch die grosse Cyste, die danach auch als Lymphcyste angesehen werden muss, sich gebildet hat.

Mikroskopischer Befund: In den centralen Partieen der Nebenniere ist ihr normaler Bau völlig verwischt. Nur an der Peripherie lassen sich einige im Allgemeinen unveränderte Züge der Zona fasciculata und Theile der Zona glomerulosa erkennen; im Grossen und Ganzen aber sind die einzelnen Zellen oder Zellhaufen der Rindensubstanz — eine Marksubstanz ist hier nicht vorhanden — durch eine dem hydropischen Bindegewebe ähnliche Zwischensubstanz auseinandergedrängt. Stellenweise kleiden noch Nebennierenzellen wie die Epithelien eines Drüsenalveolus einen kreisförmigen Raum aus, dessen Inneres ebenfalls mit dem hydropischen Gewebe ausgefüllt ist. An einzelnen Stellen hat dieses letztere noch deutlich alveoläre Structur, z. Th. finden sich in der Wand dieser Alveolen noch erkennbare Nebennierenzellen, andere sind bereits hochgradig hydropisch, bei anderen ist nur mehr der Kern sichtbar, sodass der Schluss gerechtfertigt erscheint, dass die vorher beschriebenen, von Zellen ausgekleideten Drüsenräume durch hydropische Degeneration diese Räume ohne continuirliche Epithelauskleidung gebildet, und dass sich die hydropisch entarteten Epithelien an der Bildung der Innensubstanz betheiligt haben.

Neben diesen den grössten Theil des Schnittes ausfüllenden Elementen finden sich noch zahlreiche kleinere cystische Hohlräume, von dickem fibrösen Bindegewebe umgeben; ihre Innenfläche ist von einem flachen Epithel ausgekleidet, diese Cystchen müssen offenbar als erweiterte grössere Lymphgefässe angesehen werden. Auch die Wand der grossen Cyste besteht aus derbem fibrösen Bindegewebe, das sehr arm an Kernen und fibrös gequollen ist.

Auffallend ist der grosse Gehalt der Nebenniere an Blutgefässen; zahlreiche Capillaren mit stellenweise verdickten Wandungen durchziehen das Gewebe, fast alle prall mit rothen Blutkörperchen ausgefüllt. Die präcapillaren Gefässe sind theilweise von einer völlig homogenen, mit Eosin stark färbbaren Schicht umgeben, deren Dicke ungefähr dem Diameter ihres Lumens entspricht; theilweise hingegen zeigt diese perivasculäre Schicht wabige Structur, was ebenfalls darauf hinweist, dass diese Veränderungen als hydropische Quellung und Homogenisirung

der Gefässwand anzusehen sind; das Innenepithel der Gefässe zeigt keinerlei Veränderungen.

Der Blutgefässreichthum ist in den centralen wie peripheren Schnitten der Nebenniere gleich gross; in letzteren lassen sich sogar geradezu angiomatöse Bildungen nachweisen; in diesen Partieen ist die cystische und ödematöse Degeneration der Nebenniere noch weniger weit vorgeschritten wie in den centralen Partieen des Organs. Stellenweise nähern sich Rinden- und Marksubstanz — besonders letztere ist reich an erweiterten Blutgefässen — den normalen Verhältnissen; nur einzelweise sind auch hier die Anfänge von Lymphangiectasieen erkennbar.

Diese erwähnten Dilatationen der Lymph- und Blutgefässe weisen darauf hin, dass beide Systeme unter starker Stauung gestanden haben müssen; vielleicht war diese das Primäre, in deren Folge die cystische Degeneration der Nebenniere eintrat.

Erwähnt mag noch werden, dass die Nebennierenzellen, soweit sie noch erhalten waren, starken Gehalt an braunem Pigment besassen.

Die elastische Faserfärbung nach Weigert zeigt eine bedeutende Vermehrung der elastischen Elemente gegenüber der an Elastin armen normalen Nebenniere; besonders reichlich sind diese Fasern in der Wand der kleinen Cysten entwickelt; in der Wand der grossen Cyste hingegen lassen sich auffallender Weise elastische Fasern nicht nachweisen.

Die bisherigen Literaturangaben über Lymphcsyten und Lymphangiectasieen sind spärliche.

Virchow erwähnt eine Beobachtung von zwei kleinen rundlichen, an einer Stelle leicht stielförmig ausgezogenen sehr dickwandigen Cysten in der Nebenniere. Barlow berichtet über einen Fall von multiplen Cysten (von denen eine haselnussgross war), die mit trüber farbloser Flüssigkeit gefüllt waren (hier bestand gleichzeitig Broncefärbung der Haut).

In der Mittheilung Christie's handelte es sich um einen Phthisiker mit Broncehaut, dessen Nebennieren vergrössert und mit einer Reihe von Cysten besetzt waren; diese Cysten enthielten seröse Flüssigkeit mit kleinen schimmernden Flöckchen; von der Rindensubstanz der Nebenniere soll nur wenig mehr vorhanden gewesen sein.

Virchow führt auch die von Gurlt beobachteten Fälle von Nebennierencysten bei Pferden an. Doch sind diese Fälle mit Wahrscheinlichkeit nicht als Lymphangiectasieen oder Cysten, sondern als Residuen und Producte von Nebennierenhämorrhagieen zu deuten.

Vielleicht ist hingegen der von Risdon Bennet beschriebene Fall, den ebenfalls Virchow citirt — Cyste von kleiner Orangengrösse an der Stelle der gänzlich zu Grunde gegangenen linken Nebenniere als

zufälliger Sectionsbefund — als seröse Cyste zu betrachten, wenngleich der Autor selbst, ohne aber genügende Beweise für seine Behauptung anzugeben, sie als Hydatide ansieht.

Klebs beschreibt eine von ihm beobachtete cavernöse Lymphgefässgeschwulst der Nebenniere, die allerdings erst secundär sich in diesem Organ gebildet hat. Die Neubildung wies durch Confluenz mehrerer kleiner Cysten grössere Hohlräume auf. Förster erwähnt zwar, dass seröse Cysten der Nebennieren häufiger gefunden werden, ohne aber eigene Beobachtungen mitzutheilen.

Schliesslich sei noch der Fall von J. W. Ogle erwähnt, der bei einem Manne von 60 Jahren in der linken Nebenniere eine Cyste mit transparenter Wand und trübem serösen Inhalt fand.

In der neueren Literatur konnte ich ähnliche Fälle nicht finden; da auch die früher mitgetheilten Befunde eine histologische Beschreibung — mit Ausnahme des Falles von Klebs — vermissen lassen, dürfte vorstehende Mittheilung gerechtfertigt sein.

II. Multiple primäre beginnende Carcinome des Darms.

Die Fälle von mehrfachen primären bösartigen Neubildungen sind nicht allzu selten, sehr selten hingegen Beobachtungen von multiplen primären malignen Tumoren in ein und demselben Organ, wenn mit Sicherheit auszuschliessen ist, dass die Multiplizität durch Metastasirung von einem primären Herd entstanden ist.

Ein derartiger Fall wurde zufällig von uns bei einer Autopsie gefunden, und möge seiner Seltenheit wegen hier in Kürze beschrieben werden.

Es handelte sich um eine, an ausgedehnter Knochentuberkulose zu Grunde gegangene, enorm abgemagerte 48jährige Frau; recente Tuberkulose der Lungen oder anderer parenchymatöser Organe war nicht vorhanden; bemerkenswerthe Veränderungen boten Leber, Milz und Nieren, die hochgradige amyloide Degeneration aufwiesen. Auch die Mucosa des Darmkanals, die stark verdünnt ist, lässt mit Lugol'scher Lösung schwache Amyloidreaction erzielen.

Im Dünndarm, beginnend ungefähr in der Mitte des Ileums, finden sich nun hintereinander 4 kleine Knötchen, alle von der Grösse einer halben Erbse; die ersten drei sind durch ein ca. 20 cm langes Darmstück voneinander getrennt, während ein viertes und letztes nur 1 cm

weit vom dritten entfernt liegt. Die kleinen Tumoren liegen alle gegenüber der Ansatzstelle des Mesenteriums, sind von weisslicher Farbe. unterscheiden sich überhaupt in ihrem Colorit in keiner Weise von der übrigen Darmmucosa, zeigen keinerlei reactive Entzündung in ihrer Umgebung; makroskopisch ist auch an der Oberfläche der Geschwülstchen. die völlig glatt ist, keine Spur eines Substanzverlustes zu ersehen.

Die den Knötchen benachbarte Serosa ist völlig normal; auf dem Durchschnitt durch eines der Knötchen erkennt man, dass besonders die Submucosa erheblich verdickt ist und so offenbar den Hauptsitz der Erkrankung darstellt; die den Knötchen peripher anliegende Submucosa bietet hingegen wieder völlig das normale Verhalten.

Die mikroskopische Untersuchung bestätigte diese makroskopisch sichtbaren Veränderungen. Der Befund an zwei in zahlreiche Serienschnitte zerlegten Knötchen, die sich histologisch als völlig gleichartig erwiesen, ist nun folgender:

Die Mucosa, die über die Knötchen hinwegzieht, ist in ihrer Continuität nicht unterbrochen; die Kerne derselben lassen sich zwar nicht mehr färben, da die Zotten amyloid entartet sind; die Lieberkühn'schen Crypten hingegen sind, wenn auch sehr atrophisch, stellenweise noch gut erhalten. Die Submucosa ist, wie ja makroskopisch schon zu ersehen war, der Sitz der hauptsächlichsten Abweichungen von der normalen Structur. Während sie peripher von den Knötchen in ihrem Bau und ihrer Dicke in keiner Beziehung eine Veränderung erkennen lässt, erreicht sie in der Mitte der Knötchen vielleicht das 3—4 fache der gewöhnlichen Dicke. Das Stroma dieser Geschwulstbildung wird von einem feinfaserigen Bindegewebe, das arm an Kernen ist, gebildet; eine zellige Infiltration des Stromas besteht an keiner Stelle. In dieses Stroma eingelagert finden sich zahlreiche kleine Alveolen, die zum Theil miteinander communiciren; diese Hohlräume sind von kleinen polymorphen Zellen mit grossem stark färbbaren Kern und kleinem Protoplasmaleib ausgefüllt. Die ganze Dicke der Submucosa ist von diesen Alveolen durchsetzt, Mucosa selbst und Muscularis mucosae bleiben völlig frei, nur an einzelnen Stellen dringen sie in die Circulärschicht der Muscularis propria ein. Die der Muscularis nahe liegenden kleinen Gefässe der Submucosa sind von denselben Zellen, wie sie oben beschrieben, umgeben, die öfters 3—4 fache concentrische Lagen um sie bilden; auch in den in nächster Nähe des Tumors liegenden Perivascularräumen der Submucosa lassen sich derartige Epithelwucherungen nachweisen.

Da beide in Serienschnitte zerlegte Tumoren dasselbe Bild zeigen, ist mit Sicherheit anzunehmen, dass die beiden anderen noch restirenden Knötchen, die makroskopisch den anderen vollkommen gleichen, auch mikroskopisch dasselbe histologische Bild ergeben.

Da eine Betheiligung der Mucosa an der Geschwulstbildung sich

nicht constatiren lässt, die Elemente der Geschwulstalveolen auch völlig von den epithelialen Zellen der Darmmucosa verschieden sind, kann die Mucosa als Ausgangspunkt der carcinomatösen Neubildung nicht angesehen werden; doch weist die in den perivasculären Lymphräumen in ihren Anfängen sichtbare Epithelproliferation auf das Epithel der Lymphgefässe als Ausgangspunkt des Carcinoms hin.

Dass es sich um ein Carcinom handelt, erhellt ohne Weiteres aus dem Bau der ganzen Geschwulst, den mit Epithelien ausgefüllten Alveolen, die wohl als Lymphräume anzusehen sind, in die sich das Carcinom als Loca minoris resistentiae ausgebreitet hat; für Carcinom spricht des weiteren das Eindringen der Alveolen in die Muscularis und die vollkommene Nichtbetheiligung des Stromas an der Geschwulstbildung.

Die zweite zu entscheidende Frage ist die, ob es sich in der That um ein multiples Auftreten primärer Carcinome handelt. In erster Linie spricht die völlig gleiche Grösse aller vier Tumoren gegen die Auffassung, dass einer derselben als die Mutterbildung, die anderen als deren Metastasen anzusehen wären. Diese Auffassung könnte höchstens bei den beiden nebeneinander gelegenen Knötchen in Frage kommen, und hier müsste dann die Metastasirung sofort im ersten Beginn der Epithelwucherung eingetreten sein, da sonst eben der eine Knoten grösser als der andere sein müsste.

Wenn wir nun trotzdem in kritischer Weise eines dieser beiden letzten Knötchen als Metastase ansehen, so bleiben noch die drei anderen Tumoren, die in relativ grosser Entfernung (20 cm) voneinander stehen, die alle gleich gross sind, von denen zwei, wie die mikroskopische Untersuchung nachwies, in ihren Perivasculärräumen noch den Ausgangspunkt der Geschwulstbildung zeigen.

Wir stehen aus all diesen Gründen deshalb nicht an, diese Tumoren als primäre multiple Lymphgefässcarcinome anzusehen.

Nach Michelsohn müssen multiple Carcinome, wenn sie als multipel primär gelten sollen, folgende Forderungen erfüllen:

1. die Neubildungen müssen voneinander in wesentlicher Weise morphologisch-histologisch differiren;
2. jedes Carcinom muss sich histogenetisch von dem Epithel seines Mutterbodens ableiten lassen;
3. jeder der ursprünglichen Herde muss womöglich seine eigenen secundären Metastasen machen.

Die erste Forderung bleibt in unserem Falle unerfüllt, die dritte fällt weg, weil unsere Carcinome alle im ersten Beginne stehen, die zweite ist erfüllt. Dass trotzdem unsere Carcinome als multipel primäre anzusehen sind, haben wir dargelegt.

Die Forderungen Michelsohn's müssen also dahin modificirt werden, dass in extrem seltenen Fällen die Forderungen 1 und 3 fallen gelassen

werden können, wenn die verschiedenen histologisch gleichartigen Carcinome alle im Beginn stehen und dasselbe Wachsthum aufweisen, und in allen Tumoren ein Beginnen der Neubildung constatirt werden kann, sodass Metastasirung auszuschliessen ist.

Ebenfalls als multiple primäre Carcinome werden, wenn auch mit Unrecht, die Abklatsch- oder Contactcarcinome (Klebs, Lücke) angesehen; in unserem Fall kommt diese Annahme nicht in Frage, da die betreffenden Darmpartieen sicher nicht miteinander in Berührung gestanden haben, da ihre gegenseitige Entfernung zu gross ist; auch um Transplantationskeime kann es sich nicht handeln, da hierzu eine Ulceration der Neubildung erforderlich wäre, was in unserem Falle fehlt.

In der Literatur haben wir weder einen Fall von primären multiplen Lymphgefässcarcinomen der Darmsubmucosa, noch einen Fall von vier in der ersten Entwicklung stehenden Carcinomen bei demselben Individuum auffinden können. Wir sehen davon ab, die übrigen sichergestellten Fälle von multiplen primären malignen Neubildungen anzuführen, da sich vollständige Literaturangaben bei Kaufmann, Michelsohn, Bard, Bücher, sowie Lannoir et Courmont finden.

Unser Fall dürfte auch in dem Punkt von Interesse sein, als die multiplen Carcinome sich bei einem hochgradig tuberkulösen Individuum fanden, wenngleich auch ein Ausschliessungsverhältniss beider Krankheiten längst nicht mehr angenommen wird.

Nachtrag.

Dank der bekannten Duplicität der Fälle haben wir vor kurzem einen zweiten völlig identischen Fall von primär multiplen beginnenden Carcinomen des Darmes beobachten können.

Der Darm stammte von einer 30jährigen Frau, die im December 1900 eine Geburt durchmachte, bald darauf Typhus aquirirte und an septischen Erscheinungen im März 1901 zu Grunde ging.

Im oberen Theil des Ileum fanden sich drei kleine derbe Tumoren; der erste und dritte hatten die Grösse eines Hanfkorns, der zweite die einer halben Erbse. Die Entfernung des zweiten vom ersten betrug 30 cm, die des dritten vom zweiten circa 40—50 cm.

Die mikroskopische Untersuchung der drei in Serienschnitte zerlegten Tumoren ergab, dass sie alle drei beginnende Carcinome darstellen; ihr Hauptsitz ist die Submucosa, die pilzförmig aufgetrieben ist. Ihr Bindegewebe ist durchsetzt von zahlreichen grösseren und kleineren miteinander anastomosirenden Alveolen, die von Epithelien ausgefüllt

sind; stellenweise hat die Epithelneubildung noch drüsenähnlichen Charakter.

Die Muscularis mucosae ist an allen drei Tumoren zum Theile noch erhalten, zum Theil zerstört durch die in die Tiefe greifende Epithelwucherung, die von den Drüsen der Mucosa ihren Ausgang nimmt.

Da der Fall völlig analog, was die Form und den Sitz und das Fehlen eines weiter vorgeschrittenen primären Tumors anlangt, dem oben beschriebenen ist, stehen wir nicht an, auch hier die Carcinome als primäre multiple anzusehen; auch hier ist in jedem Tumor der Ausgangspunkt von der Mucosa deutlich nachweisbar, alle drei Tumoren stehen im Beginn ihrer Entwicklung und haben annähernd die gleiche Grösse.

Der Fall unterscheidet sich von dem oben angeführten, indem es sich hier um Carcinome handelt, die von der Mucosa ihren Ausgang genommen haben, während im obigen Fall der Beginn des Carcinoms in den Lymphgefässen zu suchen ist.

Interessant ist ferner noch die Complication des Falles mit Gravidität und Typhus, die vielleicht beide einen Loccus minoris resistentiae im Darm geschaffen haben.

Meinem hochverehrten Chef, Herrn Professor Zahn, der mir in liebenswürdigster Weise die Fälle zur Bearbeitung überliess, meinen besten Dank.

Literaturverzeichniss.

I.

1) Virchow, Krankhafte Geschwülste Bd. III 1. p. 91 u. 92.
2) Förster, Handbuch der path. Anatomie Bd. II p. 834.
3) Klebs, Handbuch der path. Anatomie Bd. II p. 579 u. 589.
4) Ogle, J. W., Transactions of the Pathological Society of London 1864—65 16. p. 252.

II.

1) Kaufmann, C., Ueber Multiplicität des primären Carcinoms, Virch. Arch. 1879 Bd. 75 p. 317.
2) Michelsohn, Zur Multiplicität des primären Carcinoms, I.-D., Berlin 1889.
3) Bard, L., De la coexistence de deux cancers primitifs chez le même sujet, Arch. gén. de méd. 1892 mai.
4) Bücher, R., Beiträge zur Lehre vom Carcinom, Ziegler's Beiträge 1893 Bd. 14 p. 71—131.
5) Lannoir et Courmont, Note sur la coexistence de deux cancers primitifs du tube digestif et sur le cancer du duodénum, Revue de médecine 10. avril 1894 p. 291.

XIX.

Histologische Untersuchungen über die Masernpneumonie.

Von

Dr. med. F. Steinhaus,
früherem II. Assistenten am pathol. Institut zu Zürich, jetzigem II. Assistenten am pathol. Institut zu Marburg.

Aus dem pathologischen Institute der Universität Zürich, Prof. Dr. Ribbert.

Hierzu Tafel XVIII und XIX.

Im Wintersemester 1899/1900 kamen im pathologischen Institute der Universität Zürich neun Fälle von Pneumonie bei Masern zur Section. Wenn man von den diffusen pneumonischen Infiltraten absah, die ihrerseits auf der Hauptschnittfläche der Lungen eine durchaus herdförmige Zusammensetzung aufwiesen, sodass die Schnittfläche ein marmorirtes Aussehen gewann, so fiel an anderen Partieen des Organs, wo noch keine zusammenhängende Verdichtung des Lungengewebes zu Stande gekommen war, eine eigenthümlich gleichmässige Vertheilung von kleineren Verdichtungsherden im Gewebe auf. In einem überwiegend lufthaltigen Gewebe sah man in fast regelmässiger Anordnung kleinste, oft miliar zu nennende Verdichtungen, die eine gelbliche bis gelblichgraue Farbe hatten; beim genaueren Zusehen erkannte man fast stets in dem Centrum dieser Herdchen eine kleine, runde Oeffnung, die man für das Lumen eines kleinsten Bronchus halten musste.

Da nun einerseits dieser Befund in seiner Eigenartigkeit constant zu erheben war, sodass die Annahme einer deutlichen Beziehung dieser miliaren Herdchen zu den kleinsten Bronchialverzweigungen mehr als nahe lag, und eine gewisse Gleichmässigkeit in der Vertheilung der kleinen Verdichtungsbezirke in der Lunge zu herrschen schien, da andrerseits immer noch differirende und nicht völlig geklärte Anschauungen über die Wesenseigenthümlichkeiten der im Verlaufe von Masern

auftretenden Pneumonieen bestehen, so gab mir mein hochverehrter Chef, Herr Professor RIBBERT, den Auftrag, eine histologische Untersuchung der bei den Sectionen gewonnenen Lungen vorzunehmen. Ich folgte diesem Auftrage gerne und möchte in Folgendem das Ergebniss meiner Untersuchungen, die sich über 10 Monate erstreckten, zur Veröffentlichung bringen.

Im Verlaufe der Untersuchungen ergab sich nun Verschiedenes. Die Befunde hinsichtlich des pneumonischen Exsudates mussten als fast coincident mit denen der anderen Autoren, die Untersuchungen über die Masernpneumonie angestellt haben, betrachtet werden. Wenn nun auch nichts wesentlich Neues über diese Pneumonieform von mir erbracht werden kann, so gelang es doch, von den Untersuchungen aus gewisse Gesichtspunkte zu abstrahiren, die theils von den Autoren nicht genügend berücksichtigt, theils überhaupt noch nicht erörtert worden sind. Es handelte sich für mich demnach theils um eine andere Deutung anderweitig schon erhobener Befunde, theils um die Hervorhebung einiger neuer Gesichtspunkte an Hand meines Untersuchungsmaterials. Die Disposition für die nun folgenden Ausführungen gestaltete sich darnach so, dass zunächst die bisher erschienene Literatur über die Bronchopneumonie bei Masern in grossen Zügen zu berücksichtigen, dann die Entstehung der bronchopneumonischen Herde zu schildern und schliesslich der Befund an den einzelnen Herden auseinanderzusetzen war. In der erwähnten Reihenfolge gedenke ich meine Ausführungen diesen einleitenden Bemerkungen anzufügen.

I. Literaturübersicht.

Die Literatur über die Bronchopneumonie nach Masern ist in dem letzten Jahrzehnt um einige Arbeiten bereichert worden, die bis jetzt eine Berücksichtigung noch nicht gefunden haben. Die älteren Abhandlungen über dieses Thema sind in diesen neueren Arbeiten, namentlich in der Dissertation von WYGODZINSKI, schon berücksichtigt worden. Ich beschränke mich daher darauf, nur einige von den älteren Arbeiten genauer zu berücksichtigen, unter ihnen besonders die von BARTELS und KROMAYER, da sich mir, wie bemerkt, bestimmte Gesichtspunkte bei den histologischen Untersuchungen aufgedrängt hatten. Die ausländische Literatur musste ich zu meinem Bedauern ausschalten, da sie mir nur in Referaten zugänglich war.

Ich beginne mit der grundlegenden Arbeit von BARTELS (1), die insofern grundlegend genannt werden kann, als die späteren Autoren die Anschauungen BARTELS' angenommen und verwerthet haben. BARTELS unterscheidet verschiedene Stadien in dem Entwicklungsprocesse der von ihm als Katarrhalpneumonie bezeichneten Lungenveränderungen bei

Masern. Die Veränderungen heben mit einem acuten Katarrh der Bronchien an, der zunächst die feineren Bronchien unberührt lässt, sodass erst in den verschleppten Fällen sich Secret in den feineren Aesten finden soll. Ich glaube mit den späteren Autoren an Hand meiner Untersuchungen, dass dieser Befund, da er nur makroskopisch erhoben wurde, bestritten werden kann, und finde zudem, dass Bartels sich in einen Widerspruch verwickelt, wenn er sich im Verfolg seiner Arbeit mit der Entfernung „des unzweifelhaft auch in den feineren Bronchien bei acutem Katarrh abgesonderten Secretes“ beschäftigt.

Das zweite Stadium der Lungenveränderungen ist charakterisirt durch einen Collaps der Alveolengruppen, durch Atelektase. Diese Atelektase, die sich makroskopisch durch dunkle, blaue, unter dem Niveau der Lungenoberfläche gelegene Flecke kennzeichnet, soll im Wesentlichen entstehen durch eine auf die Entzündung reactiv erfolgende Contraction der Muskelschicht der Bronchialschleimhaut, die das Lumen der Bronchien verschliesst und das Sekret, das sich in ihm befindet, in weitere Aeste entfernt. Des Weiteren sollen zum Collaps der Alveolen folgende zwei Momente beitragen: das während der Erkrankung bestehende hohe Fieber, wegen seiner Muskel und Nerven schwächenden Wirkung, und die Ueberladung des Blutes mit CO_2. Beide Momente bewirken eine Abnahme des inspiratorischen Luftdrucks, sodass demnach nicht genügend Luft in die Alveolen kommt. Es muss an sich die Möglichkeit zugegeben werden, dass die Muskulatur durch Reizungen in erhöhtere Contractionszustände versetzt werden kann; es ist indess von anderen Autoren schon darauf hingewiesen worden, dass das acute entzündliche Exsudat in der Schleimhaut die Muskulatur in ihrer Aktion hemmt. Ich schliesse mich dieser Ansicht an und glaube auch, dass ein anderer Modus für die Entstehung der Atelektasen gefunden werden kann. Bartels selbst deutet diesen Modus schon an, legt ihm aber nicht das entscheidende Gewicht bei, das ihm zukommt: es ist dies die Verlegung der Bronchiallumina durch Secret. Und dann: Ueberladung des Blutes mit CO_2 und hohes Fieber schwächen die respiratorischen Körpermuskeln. Sollten sie die Thätigkeit der Bronchialmuskulatur unbeeinträchtigt lassen?

Aus dem Collaps geht nun in eben den collabirten Lungenpartieen das dritte Stadium, der pneumonische Herd, nach der Ansicht von Bartels durch Erweiterung der Capillargefässe infolge der Abnahme des inspiratorischen Luftdrucks und des elastischen Gewebdruckes, durch sich anschliessende Hyperämie und folgende Exsudation hervor. Ich glaube, Bartels auch in dieser Auffassung einen Widerspruch nachweisen zu können. Wenn aus initialem Collaps ständig die pneumonische Infiltration hervorgeht, so bleibt es unaufgeklärt, warum der untere Lungenrand von der Infiltration verschont bleibt. Bartels gedenkt dieser Beobachtung mit folgendem Satze: „Dabei ist jedoch zu bemerken, dass keineswegs in allen diesen Fällen diese Infiltration den

unteren Lungenrand mit betraf, dass dieser vielmehr häufig im Zustande des Collapses verblieben war, wenn sich in der Mitte des Unterlappens zahlreiche Infiltrationsherde gebildet hatten.“ Wenn der Collaps der Alveolen von den hinteren Partieen des Unterlappens über den unteren Rand auf die vordere Fläche vorschreitet, und nun „von hinten her eine vorschreitende Infiltration der anfangs bloss collabirten Lungentheile“ sich entwickelt, so ist es ein unumgängliches Postulat, dass consecutiv auch die Infiltration diesen Weg nimmt. Dazu steht aber der oben wörtlich citirte Satz im Widerspruch und lässt sich durchaus nicht mit der entwickelten Anschauung von der Ausbreitung der Pneumonie vereinigen, da es nicht ersichtlich ist, weshalb der collabirte untere Lungenrand von der Infiltration nicht berührt wird. Dieser Widerspruch, der mir bei der Lektüre der Bartels'schen Arbeit sofort aufstiess, veranlasste mich im Besonderen, die Frage der Entstehung der Entzündung von einem anderen Gesichtspunkte aus aufzufassen.

Es findet sich dann weiter die Bemerkung in Bartels' Arbeit, dass in einem Theile der lange verschleppten Fälle indurative, interstitielle Processe sich vorfanden. Das Studium der croupösen und herdförmigen Pneumonie lehrt aber auf den ersten Blick, dass ein wesentlicher Unterschied der beiden Pneumonieformen gerade darin besteht, dass bei der Masernpneumonie von Anbeginn der Entzündung an interstitielle Processe vorhanden sind oder sich wenigstens früh einstellen. Die feinen Veränderungen am Interstitium des Lungengewebes lassen sich aber nur mikroskopisch feststellen, während Bartels' Arbeit lediglich eine Pathogenese der Pneumonie nach dem makroskopischen Befund bietet, sodass er, der nach eigenem Geständniss dem Mikroskop die gebührende Beachtung nicht zu Theil werden liess, interstitielle Veränderungen erst sah, wenn sie eine grosse Ausdehnung angenommen hatten, makroskopisch sichtbar geworden waren.

Schliesslich glaube ich auch nach den neueren und meinen eigenen Untersuchungen bestreiten zu müssen, dass sich bei der Masernpneumonie niemals auch nur eine Andeutung von faserstoffigen Gerinnseln findet.

Wie ersichtlich ist, bietet die Arbeit von Bartels verschiedene Angriffspunkte dar. Der Widerspruch richtet sich dabei gegen folgende Behauptungen: dass im ersten Stadium Secretion der feineren Bronchialverzweigungen fehle, dass die Atelektase wesentlich durch Contraction der Muskulatur der Bronchialschleimhaut entstehe, die pneumonische Infiltration aus dem Collaps der Alveolen hervorgehe, dass interstitielle Processe sich nur in verschleppten Fällen fänden, und dass schliesslich niemals Faserstoff im Exsudat gefunden werden könne.

Unzweifelhaft bedeutungsvoll für die ganze Auffassung der Masernpneumonie ist aber die wichtige Betonung des herdförmigen Charakters dieser Entzündungsform durch Bartels.

Auf dieser Darstellung von Bartels fusst, sie zum Theil accep-

tirend, ZIEMSSEN (2 u. 3). Als die erste und constanteste Consecutivveränderung der intensiven katarrhalischen Entzündung der kleineren und kleinsten Bronchien (im Gegensatz zu BARTELS) bezeichnet er die Atelektase. Von dieser nimmt die als katarrhalische Pneumonie bezeichnete Entzündung überwiegend häufig, wenn auch nicht immer ihren Ausgang in der Art, dass sich an den Collaps der Alveolen ganz im BARTELS'schen Sinne Hyperämie und Exsudation anschliesst. Im Centrum der sich so entwickelnden Verdichtung fand ZIEMSSEN stets einen erweiterten und mit zähem Secret gefüllten Bronchiolus. Die erwähnte Atelektase ist aber nicht Folge eines Krampfes der Bronchialmuskulatur, sondern der Entzündung der Schleimhaut mit Verlegung des Bronchiallumens durch Secret. Hier wie in einem späteren Abschnitte seiner Monographie ist von ZIEMSSEN deutlich die Abhängigkeit des Pneumonieherdes von einem initialen Collaps der Alveolen in der Mehrzahl der Fälle ausgesprochen, als wichtigstes Unterscheidungsmerkmal der Bronchopneumonie gegenüber der croupösen Pneumonie hervorgehoben.

In dem Abschnitte, der sich mit der Pathogenese der Masernpneumonie befasst, überträgt ZIEMSSEN aber diesen Entstehungsmodus mit einem Male auf die chronische Form, die er nach längerem Verlaufe der Erkrankung beobachtete, die mikroskopisch durch eine deutliche Betheiligung des Interstitiums charakterisirt war. Diese geht nun stets und ständig aus dem Lungencollaps hervor. Die acuten, inselförmigen Herde bedürfen, wenn auch meistentheils, so doch nicht immer der Atelektase als Vorstufe. Im Anfange ertheilte ZIEMSSEN der primären Atelektase die maassgebende Bedeutung zu, jetzt führt er einen anderen Modus, den der continuirlichen Fortpflanzung der Entzündung der Bronchieen auf die Alveolen, ein.

In der gemeinsam mit KRABLER im Jahre 1863 veröffentlichten Monographie über Masern gestaltet er den erwähnten Gegensatz noch präciser, indem er für die acuten Bronchopneumonieen die Entstehung der Herde aus directer Fortpflanzung der Bronchialentzündung auf die Alveolen in Anspruch nimmt, während für die subacute die primäre Atelektase mit secundären Veränderungen am Parenchym in Betracht kommt.

Ich habe den Ausführungen ZIEMSSEN's entgegenzuhalten, dass wahrscheinlich schon sehr früh interstitielle Processe bei der Masernpneumonie dominiren und das Charakteristische dieser Pneumonieform im Gegensatz zur croupösen Pneumonie bilden. Ich constatire aber zwei wesentliche Neuerungen gegenüber der Arbeit von BARTELS. Das ist einmal die Abhängigkeit der Atelektase von der Entzündung der feineren Bronchien und ferner die Gruppirung der Verdichtungsherde um die Bronchiolen herum, mit der der bronchogene Charakter der Masernpneumonie von ZIEMSSEN angedeutet wird. Schliess-

lich will ich noch beifügen, dass auch ZIEMSSEN niemals fibrinöses Exsudat sah.

Im Wesentlichen auf demselben Standpunkt wie ZIEMSSEN steht O. WYSS (4), der sich hinsichtlich des makroskopischen Befundes an BARTELS, hinsichtlich der Zusammensetzung der Herde und des Verhaltens der Bronchien an ZIEMSSEN anschliesst. In der Pathogenese der Masernpneumonie unterscheidet er drei Möglichkeiten. Einmal schreitet die Entzündung der Bronchien direct in absteigender Richtung fort. Das ist der häufigste Modus. Dann, und damit erscheint zum ersten Male, einem schüchternen Versuch gleich, ein neuer Modus der Entstehung der pneumonischen Infiltration, kann die Entzündung von den Bronchien auf benachbarte der Bronchialwand anliegende Alveolen übergreifen und so kleine, den Bronchien aufsitzende und sie umschliessende Herde bilden. Diesen Uebergang aber sah WYSS nur schwer. Schliesslich kann die Atelektase den Anfang der Entzündung darstellen, ein Vorgang, der freilich nur selten zur Besichtigung kommt, jedenfalls nicht der ausschliessliche ist. Die meisten Atelektasen hingegen sind nicht entzündlichen Ursprungs, stellen vielmehr einen einfachen passiven Collaps dar, der vorwiegend einen Krampf der Bronchialmuskulatur als Ursache hat neben einer Bronchialschleimhautschwellung und Verstopfung der Bronchiallumina durch Secret im weiteren Verlaufe der Erkrankung.

WYSS geht also gegenüber BARTELS und ZIEMSSEN wieder einen Schritt weiter: er giebt die Möglichkeit peribronchitisch entstandener Herde zu und führt damit zum Theil eine neue Auffassung ein.

Ebenso wie BARTELS, ZIEMSSEN und WYSS lassen auch JÜRGENSEN (5) und BAGINSKY (6) die pneumonischen Herde aus einem initialen Collaps der Alveolen hervorgehen. Hinsichtlich der genaueren anatomischen Verhältnisse greift JÜRGENSEN auf die Darstellungen von BARTELS und ZIEMSSEN zurück, BAGINSKY sagt direct, dass die von BARTELS gegebene Darstellung so zutreffend sei, dass derselben kaum noch etwas hinzuzufügen ist.

Dem Auftreten von peribronchitischen Herden schenkt nun UNCKENBOLD (7) im Wesentlichen bei seinen Untersuchungen seine Beachtung. Ich finde in UNCKENBOLD's Arbeit zum ersten Male mit Bestimmtheit und Präcision den Ausdruck *Peribronchitis morbillosa* festgelegt. Es handelte sich nach dem makroskopischen Bilde deshalb um die genannte Affection, weil auf der Schnittfläche der Lungen gegen das rothe Zwischengewebe abstehende weisse Fleckchen, Verdichtungsstellen, sichtbar waren, in deren Centrum stets ein Bronchiallumen lag. Im mikroskopischen Bilde handelte es sich um kleinste, einen Bronchiolus umgebende Herdchen, die durch Ansammlung kleinerer Zellen innerhalb einer Gruppe von 15—20 Alveolen, welche peribronchial lagen, entstanden waren. UNCKENBOLD definirt nach seinen Untersuchungen die Broncho-

pneumonia morbillosa als eine Entzündung, die, ausgehend von Affectionen der Bronchiolen, Theile eines Lobulus oder diesen ganz befällt, die ferner eine im Ganzen insuläre Beschaffenheit hat, als eine Entzündung endlich, die zwar ebenfalls die Alveolen mit ausgewanderten Rundzellen erfüllt, aber niemals Fibrin producirt.

Die weiteren Ausführungen UNCKENBOLD's, die bisher wohl nicht in der Literatur verwandt worden sind, sind von grossem Interesse, da sie ein sehr klares Bild von der Masernpneumonie entwickeln. Es verdient nach ihm hervorgehoben zu werden, dass eine Entzündung, die ihren Ausgang vom Bronchiolus nimmt und nun mehr oder minder weit in den Lobulus vordringt, dies nicht wohl bewirken kann, ohne das peribronchiale Gewebe in Reizung zu ziehen. Es werden also peribronchitische Zustände im Durchschnitt die Pneumonie compliciren. Der bronchopneumonische Herd gebraucht nun gleichsam drei Stadien zu seiner Entwicklung: das erste ist eine capilläre Bronchitis, das zweite eine Peribronchitis, das dritte eine Entzündung der in nächster Nähe gelegenen Alveolengruppen mit Exsudation. Für die Entstehung der letzteren unterscheidet UNCKENBOLD dann einen zweifachen Modus: einmal können die Alveolen dadurch entzündet werden, dass die Entzündung von einem Bronchiolus aus durch die Wand desselben seitlich fortschreitet, mithin Infundibula ergreift, deren Alveolen sich in ganz andere Bronchiolen öffnen. Dieser Modus muss der durchschnittlich vorkommende sein. Andrerseits giebt es unzweifelhaft auch ein Fortschreiten in der geraden Richtung vorwärts. Am interstitiellen Gewebe konnten, soweit es nicht peribronchial war, pathologische Veränderungen nicht constatirt werden.

Wie aus diesen Darlegungen hervorgeht, giebt UNCKENBOLD auf das Genaueste der peribronchitischen Natur der Morbillenpneumonie Ausdruck.

Ich habe ferner eine Darstellung AUFRECHT's (8) zu berücksichtigen. Die erbsen- bis bohnengrossen, inseltörmigen, lappigen, traubenförmigen, derben und festen Knötchen, die pneumonischen Herden entsprechen, haben keine directen Beziehungen zu den Alveolen, sie entstehen durch Uebergreifen der Entzündung von der Wand der Bronchiolen und durch die Wand derselben hindurch auf das umliegende Gewebe. AUFRECHT weist ausdrücklich auf das Zusammenvorkommen von Atelektasen, die durch Verlegung der Bronchiallumina mit Secret entstehen, und infiltrativen Herden hin; es hat zu der irrigen Vorstellung geführt, als ob die Knötchen aus Atelektasen hervorgingen. Es ist von Interesse, dass auch AUFRECHT niemals Fibrin fand, was mich in der Annahme bestärkt, dass auch er deshalb den Begriff „katarrhalische Pneumonie" noch anwendet. Der pneumonische Process geht also aus Bronchitis und Peribronchitis hervor; die Atelektasen sind unabhängig von den Entzündungsherden. Genauere mikroskopische Befunde theilt AUFRECHT leider nicht mit.

An die bisher besprochenen Arbeiten reihen sich einige an, die genauere Details der histologischen Befunde bei Masernpneumonie geben. Tobeitz (9) liefert im Archiv für Kinderheilkunde die Beschreibung von neun Fällen von Masernpneumonie. Die kleinen und kleinsten Bronchien sind acut entzündet. Das den Bronchien zunächst gelegene Gewebe ist vom Entzündungsprocesse ganz besonders getroffen, sodass pneumonische Herde entstehen. Die Alveolen in den centralen Partieen derselben sind dichtgedrängt mit Exsudatzellen gefüllt, die nach der Peripherie der Herde hin abnehmen, abgestossenen Epithelien und Fibrin Platz machen. Auch die miliaren, streng umschriebenen Herdchen finden sich häufig in der Nähe kleiner und kleinster, ebenfalls bedeutend veränderter Bronchien. Sodann macht Tobeitz schon einen Unterschied zwischen acuten und mehr chronischen Veränderungen. Aus seinen Beobachtungen zieht er dann eine Reihe von Schlüssen. Die Masernpneumonie ist eine bronchogene und lobuläre Entzündung; er fügt aber gleich hinzu, dass sich auch Herde bilden, die sich auf einen Theil eines Lobulus beschränken. — Die Atelektasen entstehen nach Tobeitz durch Contraction der Muskulatur nicht hochgradig veränderter Bronchien, die, in Reizzustand versetzt, durch ihre Contraction das rückwärtige Gebiet abschliessen.

In Bezug auf die Pathogenese der Masernpneumonie macht Tobeitz dann noch einige Bemerkungen, die einer gesonderten Besprechung bedürfen. Er meint, dass besonders die miliaren Herdchen für den bronchogenen Charakter dieser Pneumonie sprechen, und nimmt, um dies zu beweisen, an, dass der zu einem Lobulus führende Bronchiolus acut erkrankt. Das entstehende Secret wird nun in einen Theil der Alveolen des Lobulus aspirirt; in den übrigen Partieen des Lobulus tritt Atelektase mit ihren Folgeerscheinungen auf. Der Ausdruck „bronchogen“ scheint mir darnach so aufgefasst zu sein, dass das von den Bronchien aus gelieferte und aspirirte Secret die Entzündungsherde erzeugt. Ich möchte daraufhin bemerken, dass die miliaren, ziemlich scharf begrenzten Herdchen zumeist gerade eine intacte Bronchialschleimhaut zeigen, dass sie nicht durch directe Aspiration entstehen, dass sie stets peribronchial liegen. Die Herde, in denen die Bronchiolen acut erkrankt sind, kommen wohl so gut wie niemals als miliare zur Beobachtung, da sie gemäss dem Charakter der Entzündung sehr schnell wachsen. Fernerhin kann ich die Bezeichnung „lobuläre“ Pneumonie nicht für zutreffend halten und begreife nicht, wie sie Tobeitz noch anwenden kann, trotzdem er mehrere Male die Bildung von Pneumonieherden in Theilen eines Lobulus beschreibt. Dagegen erachte ich die Beobachtung der peribronchial gelegenen Entzündungsherde, der verschiedenen Zusammensetzung des Exsudats in diesen Herden und der mehr chronischen interstitiellen Veränderungen für durchaus richtig und werthvoll. Die von Tobeitz auseinandergesetzte Entstehungsweise der Atelektasen ist theo-

retisch gewiss denkbar; es besteht aber sicherlich ihr gegenüber die von Ziemssen formulirte Auffassung vollkommen zu Recht.

Von einer weitaus grösseren Bedeutung für die Auffassung der Masernpneumonie ist nun die Arbeit von Kromayer (10), die, um mich so auszudrücken, eine zweite Periode in der Geschichte der Masernpneumonie einleitet, nach einer ziemlich langen Uebergangszeit. Kromayer's Untersuchungen bilden deshalb auch die Grundlage für eine weitere Zahl von Arbeiten, die in der jüngsten Zeit veröffentlicht worden sind. In drei verschiedene Gruppen werden von Kromayer die bei der Masernpneumonie zu beobachtenden Herde eingetheilt.

Die erste Gruppe umfasst Herde, bei denen die Wandungen der Alveolen nicht reicher an Kernen sind als gewöhnlich. Die Alveolarräume sind erweitert und mit Rundzellen, Epithelien, Fibrin und Blut gefüllt, während das peribronchiale Gewebe nur von wenigen Rundzellen durchsetzt ist. Kromayer denkt die Entstehung dieser Herde durch Verlegung eines kleinen Bronchus mit Atelektase und Entzündung im Gefolge oder durch Verschleppung von entzündlichem Material in die Alveolen hinein mit oder ohne Verstopfung des zugehörigen Bronchus.

Die zweite Gruppe umfasst interstitielle Herde mit Exsudation in die Alveolen in Gestalt von Rundzellen. Das Bindegewebe um Gefässe und Bronchien ist vermehrt und zeichnet sich durch seinen Kernreichthum aus. In diesen Herden sah Kromayer die von ihm genauer beschriebenen Riesenzellen und die „atypischen Epithelwucherungen" Friedländer's. Es liegt den Herden eine Bronchitis und Peribronchitis zu Grunde mit Fortschreiten der Entzündung auf die umgebenden Alveolen, die nicht zum Versorgungsgebiete des entzündeten Bronchiolus gehören.

Kleinste, miliare Herdchen bilden nun die dritte Gruppe. Sie entstehen durch interstitielle, peribronchiale Entzündung, die sich auf die Alveolarwandung der benachbarten Alveolen fortsetzt, ohne jede Exsudation in die Alveolen verläuft. Diese interstitielle Wucherung setzt besonders gerne da ein, wo ein lobulärer Bronchus sich in mehrere Bronchioli respiratorii theilt. Wenn die Entwicklung des Bindegewebes reichlicher wird, so erfolgt Aufquellung und Desquamation der Epithelien und Auswanderung von Leukocyten. Immer aber sind diese parenchymatösen Veränderungen abhängig von den interstitiell verlaufenden Processen. Der ganze Process erscheint demnach im Bilde einer Peribronchitis ähnlich der Peribronchitis tuberculosa (Koester). Diese interstitiellen Herde der dritten Gruppe überwiegen nach Kromayer an Zahl und charakterisiren die Masernpneumonie.

Auf Grund seiner Untersuchungen stellt nun Kromayer eine Reihe von Schlusssätzen auf:

1. Die lobuläre Pneumonie nach Masern entwickelt sich durch

interstitielle Entzündungsherde um die Bronchialenden und durch von diesen abhängige Exsudation in die Alveolarräume.

2. Die durch das Bronchialsecret bedingten Herde sind nicht das für die in Frage stehende Pneumonie Charakteristische, und stellen ein Structurelement von untergeordneter Bedeutung dar.
3. Epitheliale Riesenzellen kommen ständig in allen vorgeschrittenen Herden der lobulären Pneumonie vor.

Mit unzweideutiger Sicherheit ist durch Kromayer, noch mehr als durch Unckenbold, der Auffassung Recht gegeben, dass die Masernpneumonie eine in Gestalt peribronchitischer Processe verlaufende Entzündungsform der Lunge ist, die an die letzten Enden der Bronchien gebunden ist. Ich glaube aber, dass man die vorhandenen Pneumonieherde noch anders analysiren kann, wie Kromayer es thut, wenn man die zu Grunde liegende Bronchitis mehr in den Vordergrund rückt. In gleicher Weise wie die anderen Autoren gebraucht auch Kromayer noch den Ausdruck „lobuläre“ Pneumonie, der nach der Entstehung und Beschreibung der pneumonischen Herde gewisse Bedenken erregen muss. Im Gegensatz zu Kromayer sah ich niemals Riesenzellen, was ich damit zu erklären versuchte, dass die von mir untersuchten Lungen noch nicht lange genug von den bei der Section gefundenen Veränderungen befallen waren. Dagegen konnte ich in der gleichen Weise wie Kromayer die Vorliebe der interstitiellen Processe für bestimmte Stellen am Bronchialbaum feststellen, die ich allerdings in einer anderen Weise wie Kromayer auszulegen versuchte.

Aus dem Gesagten erhellt die grosse Bedeutung der Untersuchungen Kromayer's, die ich zum grössten Theile an den von mir untersuchten Lungen bestätigt fand; durch sie ist mit grosser Klarheit der ganze Pneumonieprocess bei Masern umgrenzt worden, sodass ihnen nur Weniges hinzuzufügen ist.

Auf den Darstellungen Kromayer's fusst Finkler (11). Er giebt dem Abhängigkeitsverhältniss der acuten Bronchopneumonie von einer primär vorliegenden Bronchitis besonders Ausdruck und definirt diese Pneumonie folgendermaassen: Es ist eine Entzündung der Lunge, die in Herden auftritt und durch fortgeleitete Entzündung von den Bronchien entstanden ist. Diese Entzündungsvorgänge greifen häufig, vielleicht stets auf das peribronchiale Gewebe über und bilden dadurch peribronchitische Knötchen.

Von dieser acuten Bronchopneumonie scheidet nun Finkler die „kleinherdweise zellige Pneumonie“, die charakterisirt ist durch Bildung lobulärer Herdchen mit den Zeichen einer acuten interstitiellen Entzündung, mit der sich partielle Exsudation von Fibrin und Eiterkörperchen in die Alveolarlumina verbindet. Finkler erblickt in dieser „kleinherdweisen zelligen Entzündung“ das Wesen der Influenzapneumonie, giebt aber zu, dass sich unzweifelhaft bei der Masernpneumonie eine

Vermischung von ihr und der acuten Bronchopneumonie vorfindet, womit ihr das Typische für Influenzapneumonie genommen ist, abgesehen davon, dass man sie auch bei den nach Diphtherie auftretenden Pneumonieen beobachten kann.

Aus der Darstellung FINKLER's von der acuten Bronchopneumonie möchte ich dann noch der Vermuthung FINKLER's Erwähnung thun, dass mehr, als man denkt, das Lymphgefässsystem der Lunge für das Zustandekommen der Pneumonieen verantwortlich zu machen ist.

Unter Leitung FINKLER's verfasste RIECK (12) seine Dissertation, die neben vorwiegend klinischen Gesichtspunkten auch einige Bemerkungen über die pathologische Anatomie der Masernpneumonie bringt. RIECK scheint der Ansicht zuzuneigen, dass es zwei Formen von Masernpneumonie giebt, von denen die eine unter dem Bilde der acuten Bronchopneumonie, die andere unter dem Bilde der KOESTER-KROMAYER'schen Pneumonie verläuft. Damit wird meines Erachtens nur eine Verwirrung angerichtet. Die Auffassung RIECK's, der die zellige Pneumonie als typisch für die Masern, als die Aeusserung der Wirkung des Masernvirus betrachtet, scheint sich meiner Meinung nach zu sehr auf bakteriologische Gesichtspunkte zu stützen, insofern als ihr die Annahme unterliegt, dass die zellige Pneumonie eine Maserninfection, die acute Bronchopneumonie das Product der Wirkung anderer Bakterien ist. Wenn man ganz davon absieht, dass die bakteriologischen Untersuchungen der Masernpneumonie fast stets die Anwesenheit eines Gemisches von Bakterien ergeben haben, so ist viel mehr Gewicht darauf zu legen, die sogenannten acuten bronchopneumonischen und die „zelligen“ Herde unter einen Gesichtspunkt zu bringen, da sie stets an einer Lunge gleichzeitig beobachtet werden können. Das Verlangen RIECK's, eine strenge Trennung zwischen der acuten Bronchopneumonie und der „zelligen“ Pneumonie vorzunehmen, erscheint mir daher ungerechtfertigt.

KOESTER (13 u. 14) beschäftigte sich in einem in der niederrheinischen Gesellschaft für Natur- und Heilkunde gehaltenen Vortrage mit der Masernpneumonie. Er hebt hier noch einmal die wesentlichen Gesichtspunkte der Untersuchungen KROMAYER's hervor. Das Charakteristische der Masernpneumonie besteht in einer Kernwucherung um die letzten Enden der Bronchien und der sie begleitenden Gefässe mit Fortschreiten der Entzündung auf die anstossenden Septen der Alveolen, wobei die kleineren Aestchen der Pulmonalarterie gleichsam die Führerrolle spielen. In den meisten Fällen existirt ein Exsudathof in geringerer oder weiterer Ausdehnung in dem Alveolargewebe um den interstitiellen Kern herum. Die so entstehenden Herdchen entsprechen nicht Lungenlobuli. Es ist, wie KOESTER scharf betont, ein gewöhnlicher Irrthum in Wort und Bild, dass der Exsudathof um einen kleinsten Bronchus herum sich in dem zu dem betreffenden Bronchus gehörigen Alveolargewebe gebildet habe. Die Hepatisationen bei Bronchopneumo-

nieen entsprechen nur selten einem Lobulus und „der Ausdruck lobuläre Pneumonie ist daher nicht nur bei der Masernpneumonie, sondern auch bei vielen, ja den meisten anderen Herdpneumonieen falsch, weil er zu der Vorstellung verleitet, dass es sich um Hepatisationen respiratorischer Acini handelt“. Endperibronchitis ist also die primäre Ernährungsstörung der Lunge bei Masernpneumonie; sie zieht durch weiteres Umsichgreifen die Alveolarwände in Mitleidenschaft, deren Function und Ernährung gestört wird, sodass nun Exsudation in die Alveolen erfolgt. In zwei Punkten vermag ich Koester nicht beizustimmen. Einmal sind die von ihm beschriebenen Hepatisationen sicherlich nicht charakteristisch für die Masernpneumonie, und dann erweckt es den Eindruck, als ob die ganzen Processe hinsichtlich ihrer Localisation und Genese mehr an das Lymphgefässsystem gebunden waren, dessen primäre Erkrankung die Exsudation aus den Gefässen nach sich zieht.

Einen weiteren Beitrag zur Masernpneumonie liefert Richter (15). Er giebt eine genaue Beschreibung des mikroskopischen Befundes bei einem Falle von Masernpneumonie, den er mit anderen katarrhalischen Pneumonieen vergleicht. Er sah Partieen, in denen die Alveolarsepta unverändert waren, die Alveolen Epithelzellen enthielten. Dann beobachtete er Stellen, in denen die Alveolarsepta stark mit Leukocyten infiltrirt waren, die Alveolen mit zahlreichen Eiterkörperchen erfüllt waren. Schliesslich beschreibt er Herde, in denen nur die Septa befallen sind, in der Art, dass in ihnen die weissen Blutkörperchen und Bindegewebszellen stark vermehrt sind, während die Alveolen kein Exsudat aufweisen. In dem Alveolarinhalt sah er Fibrin. Gegenüber der gewöhnlichen katarrhalischen Pneumonie zeichnet die Masernpneumonie das Auftreten von Herden der letzterwähnten Gruppe aus, die bei den anderen Katarrhalpneumonieen fehlen. Die Arbeit Richter's enthält so eine Aneinanderreihung von mikroskopischen Bildern ohne Construction eines Zusammenhanges der verschiedenen Herde, ohne Bemerkungen über ihre Pathogenese. Was die reine Description betrifft, so umfasst sie alles, was man bei der mikroskopischen Untersuchung der Masernpneumonie findet.

Die jüngste Arbeit über Masernpneumonie stammt aus dem Jahre 1898 und hat zu ihrem Verfasser Wygodzinski (16). Ihm standen ebenfalls neun Fälle zur Verfügung. Auf Grund der histologischen Bilder unterscheidet Wygodzinski drei Formen von pneumonischen Processen in der Masernlunge.

Die eine Form umfasst rein lobuläre Processe und ist repräsentirt durch die Fälle I—III. Ich folge bei der Wiedergabe seiner Untersuchungsbefunde den Darstellungen Wygodzinski's. — Die Entzündung tritt in grossen lobulären Herden auf, durch deren Confluenz die Hepatisation entsteht. Sowohl die grösseren wie die kleineren Bronchien sind mit Exsudat verstopft. Das Exsudat der Alveolen ist ein gemischt

zellig-fibrinöses. Der Umstand nun, dass die Ausdehnung der noch getrennt zu beobachtenden Herde genau dem Umfange eines Lobulus entspricht, deutet jedenfalls darauf hin, dass die Entzündung des Alveolargewebes in irgend einem Verhältniss zu dem zuführenden Bronchiolus steht. Letzterer bietet stets die Zeichen der katarrhalischen, niemals die der peribronchitischen Entzündung. Hinsichtlich der Pathogenese dürfte wohl nur ein Fortschreiten der Entzündung von den Bronchien aus auf das Alveolargewebe anzunehmen sein, und zwar continuirlich auf dem Wege der Bronchialschleimhaut selbst oder durch Verschleppung des Bronchialsecrets in die Alveolen.

Ich sehe mich genöthigt, um Wygodzinski einige Widersprüche nachzuweisen, auf die Beschreibung der der ersten Form subsummirten Fälle etwas näher einzugehen.

Fall I. Einzelne Lobuloi sind vollständig hepatisirt; die Grenze der Hepatisation wird scharf durch das perilobuläre Bindegewebe gebildet. Die Hepatisation selbst ist an der Randzone weniger dicht als im Centrum. In den dichten Infiltrationen liegt Kern an Kern. in den Stellen geringer Infiltration erkennt man Epithelien und Leukocyten, in den Randpartieen fädiges Fibrin. Die Wandung der Alveolen ist nicht verbreitert, dagegen häufig von Leukocyten durchsetzt. Ueberall sind die kleineren und grösseren Bronchien mit Exsudat gefüllt. Die bindegewebige Wand ist nur wenig verbreitert und mit Leukocyten durchsetzt.

Fall II. Auch in diesem Falle wechseln grössere, stärker infiltrirte Partieen mit weniger infiltrirten ab, ohne dass es aber gelingt, ihr Verhältniss zu den Lobuli zu ermitteln. Das Exsudat ist gemischt zellig-fibrinös; das Fibrin liegt in den weniger hepatisirten Stellen. Die Alveolarwände nicht verbreitert, nur wenig kernreicher als normal. Eine Verstärkung der Infiltration um die Bronchialwand herum ist nirgends nachweisbar. Die Bronchialwände selbst sind nur mässig mit Leukocyten durchsetzt. Die Lumina der grösseren und kleineren Bronchien sind durchweg mit Leukocyten angefüllt.

Fall III. Hier wird folgendes Bild beschrieben: Im Centrum des Herdes liegt das prall mit Leukocyten gefüllte Bronchiallumen. Dann folgt als hellere Zone das von zahlreichen Zellen durchsetzte, verbreiterte peribronchiale Gewebe. Es schliesst sich dann ein Ring von mässiger Breite an, in dem das Alveolargewebe ganz dicht mit zelligem Exsudat gefüllt ist, nach aussen davon ein weniger infiltrirter Bezirk. Sämmtliche, auch die kleinsten Bronchien sind dicht mit Exsudat erfüllt, die Wandungen überall verbreitert und mit Zellen durchsetzt.

Zu dieser Darstellung möchte ich einige Bemerkungen machen. Wygodzinski betrachtet es als ein Charakteristicum dieser Form von Masernpneumonie, dass sie lobulär begrenzt ist; bei Fall II ist aber

ein Widerspruch zu dieser Meinung vorhanden, insofern als es nicht gelungen ist, das Verhältniss der Herde zu den Lobuli zu ermitteln. Ferner soll bei der ersten Form die Betheiligung des peribronchialen Bindegewebes an dem Processe ganz fehlen. — Indessen, es ist bei der Beschreibung des Falles III des Befundes Erwähnung gethan, dass das peribronchiale Gewebe verbreitert und von zahlreichen Zellen durchsetzt ist. Diese Angaben stehen wohl zu dem allgemeinen Bilde von der „lobulären Form“ in Widerspruch. Aus meinen folgenden Darlegungen wird hervorgehen, dass WYGODZINSKI wahrscheinlich acute Pneumonieherde vor sich gehabt hat; es stimmt wenigstens seine Beschreibung mit meinen Befunden durchaus überein.

Die zweite Form, die WYGODZINSKI beobachtete, bezeichnete er als „peribronchitische“. Seine Darstellung deckt sich hier so vollkommen mit der KROMAYER's, dass ich auf sie nicht einzugehen brauche. Diese Form fand sich bei den Fällen IV, VI und VII.

Aus einer Vermischung von Form I und II geht nun die dritte Form hervor, die WYGODZINSKI bei den Fällen V, VIII und IX beobachten konnte. Sie umfasst Herde mit den Eigenschaften der lobulären und solche mit den Zeichen der peribronchitischen Form vereinigt.

Aus meinen Befunden glaube ich annehmen zu können, dass eine Vermengung von acuten peribronchitischen und mehr chronischen peribronchitischen Herden, die etwa den Formen I und II WYGODZINSKI's unterzuordnen wären, bei jeder Masernpneumonie die Regel bildet, was vielleicht aus meinen Darstellungen hervorgehen wird.

Ich will noch der Thatsache Erwähnung thun, dass WYGODZINSKI das Fibrin in der Peripherie der Pneumonieherde fand und ausserdem hier und da Riesenzellen beobachten konnte.

Mit dem Vorstehenden glaube ich eine einigermaassen erschöpfende Darstellung der deutschen Literatur über Masernpneumonie gegeben zu haben. Wenn man sie überblickt, so kann man wohl eine Trennung von drei Perioden in der Literaturgeschichte der uns beschäftigenden Pneumonieform vornehmen. Die erste Periode umfasst die Arbeiten, die zum grössten Theile unter dem Einflusse der BARTELS'schen Anschauungen stehen. Es folgt dann gleichsam eine Uebergangszeit, in der sich die Auffassung von dem peribronchitischen Charakter der Masernpneumonie in den Vordergrund drängt. Die dritte Periode inaugurirt die Arbeit von KROMAYER, bis KOESTER 1897 scharf und kurz die Masernpneumonie als eine nur aus Peribronchitis hervorgehende productive Entzündung des Lungengewebes statuirt.

Nach dieser Literaturübersicht lasse ich nunmehr eine Darstellung meiner Untersuchungen folgen.

II. Die Pathogenese der pneumonischen Herde.

An die Spitze der nun folgenden Auseinandersetzungen möchte ich den Satz stellen: Die Pneumonie bei Masern ist in ihren Anfangsstadien niemals eine lobuläre und niemals im strengen Sinn eine katarrhalische Entzündung. Ich erachte es für erforderlich, diesen Satz mit aller Bestimmtheit auszusprechen, da die kritische Forschung in den letzten Jahren das Ergebniss geliefert hat, dass der pneumonische Process im Allgemeinen sich nicht in der Form entwickelt, die man bisher annahm, noch auch anatomisch ganz ergründet ist. Es ergiebt sich daraus eine zur Zeit noch herrschende Unklarheit, die es bedingt, dass man z. B. verschiedene Processe verschiedenen Ursprungs und verschiedener Gestaltung kurzweg als lobuläre Pneumonie, Bronchopneumonie und katarrhalische Pneumonie bezeichnet. Wenn nun auch das, was ich gegen diese verschiedenen Bezeichnungen einzuwenden habe, von anderen Untersuchern schon erwähnt wurde, so glaube ich doch, dass man immer wieder und mit Entschiedenheit Einspruch gegen die obigen Bezeichnungen erheben, darnach trachten muss, eine einheitliche Auffassung in den Pneumonieformen einzuführen. Schon Rautenberg (17) bezeichnet den Ausdruck katarrhalische Pneumonie als einen sehr unglücklichen. Es ist ihm unumwunden zuzugeben, dass er damit recht hat. Denn einmal wendet die Pathologie den Ausdruck Katarrh nur auf eine Entzündung der Schleimhaut an, die bestimmt gebaut ist und bestimmte Producte bei der erwähnten Form ihrer Entzündung liefert, und dann erweckt die Bezeichnung katarrhalische Entzündung eine eigenartige Vorstellung von dem Bau und der Function des specifischen Parenchyms der Lunge. Der Begriff der katarrhalischen Pneumonie konnte meines Erachtens nur darum für Pneumonieen verschiedenen Charakters, vor Allem für die in Frage stehende Masernpneumonie eingeführt werden, weil die Untersucher z. B. dieser Pneumonie, die sie von der „genuinen" croupösen Pneumonie trennen wollten, stets Fibrin vermisst haben. — Indes, die Nachuntersuchung vieler bis dahin katarrhalisch genannter Pneumonieen hat ergeben, dass bei ihnen fast immer sich fibrinöses Exsudat findet. Deshalb stellt auch Rautenberg schon die Sätze auf: „Die Bezeichnung der lobären Pneumonie als croupös, der lobulären als katarrhalisch, muss als unrichtig betrachtet werden. Man kann nur von grösseren und kleineren pneumonischen Herden, nicht aber von einer lobären und lobulären Pneumonie sprechen." In ähnlichem Sinne spricht sich auch Dürck (18) aus, und Koester nennt für die Masernpneumonie im Besonderen den Begriff lobuläre Pneumonie direct falsch. Andere Autoren haben den Befund von Fibrin bei den nicht croupösen Pneumonieen ebenfalls erhoben. Ribbert (19) ging sogar so weit, nach den Befunden, die er in Bezug auf die Ver-

theilung des Fibrins bei der „genuinen“ croupösen Pneumonie machte, auch dieser Pneumonie einen herdförmigen Charakter zuzusprechen.

Das alles lehrt zunächst, dass sie strenge Trennung in croupöse und katarrhalische Pneumonie wahrscheinlich eine fälschliche ist, es lehrt aber weiter, dass auch die Begriffe lobär und lobulär unzutreffende, dem histologischen Befunde nicht entsprechende sind. Man wird darum zweckmässig verfahren, wenn man den Begriff „katarrhalische“ Pneumonie für die hier zu behandelnde Entzündung ein für alle Mal fahren lässt. Was nun den Begriff „lobuläre“ Pneumonie betrifft, so glaube ich, durch meine Untersuchungen den Beweis liefern zu können, dass er in Bezug auf die meisten pneumonischen Infiltrationen bei der Masernpneumonie wenigstens, die ich allein genauer untersucht habe, falsch ist, was übrigens, wie aus der Literaturübersicht hervorgeht, auch schon von anderen Untersuchern betont wurde.

Man versteht unter einem Lobulus einen makroskopisch noch sichtbaren Teil der Lunge, der auf der Oberfläche des Organs in Gestalt von regelmässig geformten Feldern sichtbar ist, auf der Schnittfläche durch die deutlichen breiteren Bindegewebszüge, die interlobulären Septen, sich abhebt. Zu einem solchen Lobulus gehört aber eine Anzahl von Bronchiolen mit den entsprechenden Alveolargängen und Infundibuli. Legt man diese Auffassung vom Bau der Lunge den makro- und mikroskopischen Bildern bei der Masernpneumonie zu Grunde, so ergiebt sich, dass die einzelnen Lobuli des Oefteren mehrere kleine Herdchen von miliarer Grösse aufweisen. — Damit ist aber die Vorstellung gegeben, dass diese Pneumonie zunächst nicht lobulär, d. h. an die anatomischen Grenzen eines Lobulus gebunden ist. Mithin scheint auch der Begriff „lobulär“ sich auf sie nicht anwenden zu lassen. Es erscheint vielmehr geboten, im Sinne Rautenberg's von einer „herdförmigen“ Pneumonie zu sprechen. Da nun diese Pneumonie eine sekundäre Erkrankung des Lungenparenchyms nach primär zu Grunde liegender Bronchitis und Bronchiolitis ist, so dürfte auf sie zweckmässig die Bezeichnung „bronchogene“ Pneumonie anzuwenden sein, d. h. in dem Sinne bronchogen, als sie sich an eine Bronchitis anschliesst, nicht durch seine Aspiration entstanden ist. Ich formulire daher für die von mir untersuchte Pneumonieform die Definition: Die Pneumonie bei Masern ist eine herdförmige und bronchogene Entzündung des Lungenparenchyms.

Ehe ich nun die Beschreibung der makroskopischen und mikroskopischen Ergebnisse meiner Untersuchungen folgen lasse, möchte ich einige Bemerkungen über die Entstehung der pneumonischen Infiltrate einschalten, zuvor aber ein Résumé aus neueren Arbeiten über den Keimgehalt der normalen Luftwege der Menschen und die Aufnahme corpusculärer Elemente an der respirirenden Lungenoberfläche geben. —

Alle diese Arbeiten fussen auf den Versuchen Arnold's (20, 21) über

die Staubinhalation. Diese Versuche zeitigten das unzweifelhafte Ergebniss, dass von den Alveolarepithelien Staubkörnchen aufgenommen werden, dass sie aber, was von weit grösserer Tragweite ist, auch in die Intercellularräume eindringen und von da nun continuirlich in den Lymphbahnen der Lunge wandern resp. getragen werden, bis sie zunächst in den von ARNOLD beschriebenen peribronchialen und perivasculären Lymphfollikeln abgelagert werden. Diese durchwandern sie ebenfalls und gelangen nun in die Bronchiallymphdrüsen, die wahrscheinlich ein für sie undurchlässliches Filter bilden. Dieser Weg steht jetzt wohl unumstösslich fest und wird einmüthig als der massgebende und wohl einzige für leblose corpusculäre Elemente zugegeben. Hinsichtlich der Bakterien gelangt ARNOLD noch nicht zu bestimmten Schlüssen; er deutet nur an, dass die Mikroorganismen, von der respirirenden Fläche aufgenommen, selbständig von den Lymphspalten in die Blutbahn übertreten und so Allgemeininfection erzeugen können. Den Weg in den Lymphbahnen muss er aber auch als einen im Bereiche der Möglichkeit liegenden ansehen, da er bei der Frage der Bedeutung seiner Inhalationsversuche für die Lehre von den Infectionskrankheiten in Erwägung zieht, ob nicht das tuberkulöse Virus von den Lymphfollikeln aus in das Bronchiallumen an Zellen gebunden eintreten und so immer wieder zu einer Selbstinfection der Lunge führen kann. Es geht also aus den Versuchen ARNOLD's untrüglich hervor, dass corpusculäre Substanzen in die Lunge an der respirirenden Oberfläche eindringen können. Die Wichtigkeit dieses Ergebnisses beruht in der Uebereinstimmung mit den Thatsachen der Pathologie der menschlichen Lunge.

Was mein besonderes Interesse an ARNOLD's Befunden erregte im Hinblick auf meine Untersuchungen, war Folgendes: Er legte zum ersten Male besonderes Gewicht auf die perivasculären und peribronchialen Lymphfollikel. Ferner beschrieb er bei seinen Versuchen mit Sandstein kleine Herde aus mit Staub erfüllten Alveolen mit Verdickung und zelliger Infiltration des perialveolären, peribronchialen und perivasculären Bindegewebes, Herde, die meistens an die kleineren Gefässe und Brochien gebunden waren. Diese Beobachtung mag ihm dann wohl Anlass gewesen sein zu der Aeusserung, dass die Lobulärpneumonieen wahrscheinlich eine Beziehung zu den Erkrankungen der Bronchialschleimhaut haben. Diese drei Punkte sind, wie aus meinen weiteren Ausführungen hervorgehen wird, von der grössten Bedeutung für meine Untersuchungen.

ARNOLD hatte, wie ich schon bemerkte, nur Andeutungen in seiner Monographie hinsichlich des Verhaltens inhalirter Bakterien an der Lungenoberfläche gemacht; es lag daher nahe, seine Versuche noch besonders auf die Bakterien auszudehnen. — Das haben in der Folgezeit nun verschiedene Forscher gethan, deren Versuche das einheitliche Ergebniss gezeitigt haben, dass auch Bakterien durch die Alveolarwan-

dungen durchdringen, in die Lymphbahnen gelangen und nun in diesen activ weiter wandern bis zu den Bronchiallymphdrüsen oder passiv in diesen Bahnen weitergetragen werden, wenn sie abgestorben sind, genau in der gleichen Weise, wie es Arnold für die Staubpartikelchen beschrieben hatte. Für manche Mikroorganismen, die sogenannten Blutparasiten (Buchner), ergab sich als besonderer Befund, dass sie von den Lymphwegen aus activ durch die Wand der Blutgefässcapillaren durchwandern und auf diese Weise eine Allgemeininfection erzeugen können. Zu diesen Ergebnissen gelangte Buchner (22) bei seinen Versuchen, die er mit Merkel und Enderlen anstellte, später Muskathblüth (23), während Flügge und sein Schüler Wyssokowitsch die Passirbarkeit der Lunge für Bakterien in Abrede stellen und auch Barthel das Eindringen von Mikroorganismen in die Lunge für unmöglich hält.

Hand in Hand mit der Frage, ob von der respirirenden Lungenoberfläche aus eine Invasion von Bakterien in das Organ erfolgen kann, ging die von dem Keimgehalt der normalen Luftwege des Menschen überhaupt. Auch in diesem Punkte sind die Untersucher nicht zu einheitlichen Ergebnissen resp. Anschauungen gelangt. — v. Besser (24) und Dürck glauben nach ihren Versuchen, dass die Luftwege des gesunden Menschen Bakterien enthalten. Im Gegensatz zu ihnen halten Hildebrandt (25), Fr. Müller (26, 27), dessen Schüler Klipstein (28) und Goebel (29) sowie Gramatschikoff (30) und Barthel (31) die tieferen Luftwege und die Lungen für keimfrei. Hildebrandt, Müller und seine erwähnten Schüler glauben aber trotzdem an die Möglichkeit des Eindringens von Bakterien auf dem Athmungswege in die Lungen, wenn die Schutzeinrichtungen des Organismus gegen eindringende Bakterien — im Wesentlichen die Filterthätigkeit der Nase und des Nasenrachenraumes, der Schleim und das Flimmerepithel der Luftwege — versagen.

Die grösste Zahl der erwähnten Versuche, neben denen noch die von Veraguth, Küssner, R. Koch, Baumgarten und Schäffer anzuführen wären, die das Einwandern lebender und todter Tuberkelbacillen in das Lungengewebe erwiesen, hat jedenfalls zu dem Ergebniss geführt, dass gleichwie Staubpartikel der verschiedensten Art so auch Bakterien durch die Alveolen in das Lungengewebe eindringen können.

Wenn auch schon auf Grund dieser Experimente an der Möglichkeit nicht zu zweifeln ist, dass aus der Luft stammende Bakterien in der Lunge aufgenommen werden, so bildet doch sicherlich die so überaus häufig bei Sectionen constatirte primäre Tuberkulose der bronchialen Lymphdrüsen, auf die Naegeli (32) neuerdings in seiner Arbeit über die Häufigkeit der Tuberkulose gebührendes Gewicht legt, einen untrüglichen Beweis aus der menschlichen Pathologie von der Möglichkeit des Eindringens von Mikroorganismen in die Lunge. Es scheint mir wenigstens

mit Naegeli gegenüber dem aërogenen Ursprung dieser Tuberkulose jeder andere Versuch ihrer Deutung als ein ferner liegender.

Endlich hat Müller (33) auf dem diesjährigen Congress für innere Medicin einen Vortrag über die Entstehung der Lungenentzündung gehalten. Einem Autoreferat über diesen Vortrag entnehme ich Folgendes: Müller konnte bei der experimentellen Kaninchen-Vaguspneumonie den Nachweis erheben, dass Bakterien zunächst die Alveolarwand angreifen und dann in den Septen weiterwandern. Sie gelangen von da aus schnell in die Lymphgefässe und sammeln sich in deren Umgebung in den Endstadien der Entzündung. „Die Bakterienausbreitung verlief also ganz analog der Ausbreitung von Staub und Russ in den Lungen." Ebenso liess sich der gleiche Befund bei der menschlichen Aspirationspneumonie und bei der croupösen Pneumonie führen: Lagerung der Bakterien in den Septen an der Peripherie pneumonischer Herde und rascher Uebergang in die Lymphgefässe, beides im Beginne des Processes. Es kommt demnach auch den menschlichen Lungenentzündungen, so schliesst Müller, eine interstitielle Ausbreitung der Infectionserreger zu; sie verläuft in den Septumspalten und greift von da auf die Lymphgefässe über.

Es muss somit als erwiesen betrachtet werden, dass Bakterien in das Lungengewebe nach ihrer Inhalation eindringen können, dass sie ferner auf denselben Bahnen wandern, die Arnold für die aufgenommenen Staubpartikelchen beschrieben hat.

Nach diesen Ausführungen scheint es nunmehr geboten zu sein, die Verwertung dieser Thatsachen für meine Untersuchungen anzuschliessen.

Die Masern sind in der weitaus grössten Zahl der Fälle mit Bronchitis und Bronchiolitis complicirt, die von einigen Klinikern als eine specifische Aeusserung des Masernprocesses, von anderen als eine accidentelle Erkrankung aufgefasst wird. Diese Bronchitis und Bronchiolitis liegt nun der Masernpneumonie zu Grunde. Wenn man in ihr die primäre Erkrankung sieht, die bei den mit Masern behafteten Kindern die Pneumonie im Gefolge hat, so drängt sich sofort die Frage auf, wie aus ihr die Pneumonie entsteht. Es ist mit einiger Wahrscheinlichkeit die Annahme zu machen, dass die bei Masern auftretende Erkrankung der Schleimhaut der Luftwege bakteriellen Ursprungs ist, jedenfalls steht aber der Annahme nichts entgegen, dass in den tieferen Luftwegen sich reichlich Bakterien angesammelt haben. Es fragt sich, welche Wirkung die Mikroorganismen auf das Gewebe, in dem sie lagern, ausüben werden, nachdem sie durch den Verlust der schützenden Epitheldecke haben einwandern können. Sie werden eine Entzündung erregen, die sich von den Bronchiolen, um deren Entzündung es sich bei Masernbronchitis vor allem handelt, durch die relativ dünne Wand derselben auf die benachbarten Alveolen fortsetzt und so die Entstehung eines

herdförmigen pneumonischen Exsudates herbeiführt. Auf diese Weise bildet sich der acute pneumonische Herd aus durch Propagation der Bakterien in den Lymphbahnen. Was geschieht nun mit dem Exsudat, das in die Bronchiolen abgelagert wird? Dasselbe gelangt mit den Hustenstössen bei der Exspiration in Luftwege mit weiterem Lumen und grösseren Verbreitungsgebieten, die von dem pneumonischen Processe noch nicht getroffen sind. Das Secret, vor Allem aber die in ihm befindlichen Bakterien, die an den primären Entzündungsherden in der Schleimhaut gelegen haben und vielleicht infolge der Entzündungsvorgänge, die doch eine Aeusserung der Abwehr des Organismus gegen bakterielle Invasion sind, an Virulenz verloren haben, werden, da die Kinder bekanntlich nur selten oder eigentlich gar nicht expectoriren, bei der erschwerten Inspiration in bisher gesunde Lungenpartieen aspirirt werden, sodass gleichsam eine Selbstinfection der Lunge eintritt, deren Möglichkeit, wie erwähnt wurde, auch ARNOLD erwogen hat. Sie werden nun, wie man nach dem Ausfall der Thierexperimente als wahrscheinlich annehmen kann, in den Alveolen aufgenommen zwischen dem respirirenden Epithel, dringen in den Saftspalten vor, gelangen in die Lymphgefässe und schliesslich in die Lymphfollikel. Wenn die Versuche BUCHNER's und Anderer einen auf die menschliche Pathologie übertragbaren Schluss zulassen, so vollzieht sich die Wanderung der Bakterien ziemlich schnell. Die Mikroorganismen erregen nun infolge der Verminderung ihres Virulenzgrades und der Abnahme der Wirkung ihrer Toxine nicht acute pneumonische Processe, sondern mehr das Aussehen chronischer Processe gewinnende Veränderungen. Diese nehmen ihren Ausgang von den Lymphfollikeln, in denen nach unserer Annahme die Bakterien zunächst haften bleiben, um nun entzündungserregende Wirkungen auszuüben. So entsteht der mehr chronische Pneumonieherd, der sich durch bestimmte Eigenthümlichkeiten von dem acuten trennen lässt. RIBBERT (34, 35) hat bereits darauf hingewiesen, dass die in den Alveolen aufgenommenen corpusculären Substanzen da Entzündung erregen, wo sie haften bleiben. „Das wird nun vor Allem dort der Fall sein, wo die lymphatischen Herdchen als Filter wirken.“ Des Weiteren findet sich in seiner Abhandlung der Satz: „Die in den Alveolen aufgenommenen Partikel finden in der Umgebung der Bronchiolen die ersten lymphatischen Herdchen und damit Veranlassung zum Haftenbleiben. Das gilt natürlich auch für die Bakterien, die ja im Anschlusse an alveoläre Processe, aber bekanntlich auch ohne solche resorbirt werden können.“

Unzweifelhaft giebt es noch einen dritten Weg, auf dem die Bakterien propagiren können. Dieser ist gegeben durch die Wanderung derselben in den Lymphgefässen mit der Längsrichtung der Bronchiolen und damit gegen die Alveolen, die zu dem entzündeten Bronchiolus gehören. Indes, es erweckt den Eindruck, als ob dieser Weg, so nahe er

liegt, weniger häufig eingeschlagen wird — was vielleicht in dem Ausbreitungsmodus des von Anfang an peribronchial verlaufenden Processes seine Erklärung finden könnte — da man bei der Verfolgung der acuten pneumonischen Herde in Serien nur an wenigen Herden die Infiltration im Bereiche der zu einem Bronchiolus gehörigen Alveolengruppen findet. Unzweifelhaft existirt aber diese Verbreitungsmöglichkeit. Es müssen darnach Herde entstehen, die dem Verbreitungsgebiete eines Bronchiolus entsprechen. Diese Herde sind beobachtet worden, wie aus den Literaturangaben (Unckenbold) hervorgeht, und auch ich sah sie in meinen Präparaten.

Ich habe noch mit einigen Worten der Möglichkeit zu gedenken, dass das Secret der erkrankten Bronchiolen direct aus diesen, ebenso das von den grösseren Bronchien gelieferte Entzündungsproduct aspirirt wird. Wenn das Secret der kleinen Bronchiolen in die Alveolen gelangt, so kann eine pneumonische Infiltration entstehen, die der entspricht, die durch directe geradlinige Fortpflanzung der Bronchiolitis hervorgerufen wird, d. h. mit dem Gebiete des erkrankten Bronchiolus sich deckt. Wird aus grösseren Bronchien aspirirt, so kann das Secret kleinste Bronchiolen verstopfen, die Entzündungserreger bewirken eine Bronchiolitis und Peribronchiolitis, während in dem zu diesem secundär erkrankten Bronchiolus gehörigen Lungenbezirke Atelektase eintritt, oder es erfolgt ohne Verstopfung der Luftwege eine directe Aspiration in Alveolen mit Aufnahme der Entzündungserreger in die Lymphbahnen und Bildung von interstitiellen Herden in der Umgebung der lymphatischen Knötchen; in diesem Falle können directe, tiefer greifende alveoläre Processe ausbleiben.

Unter Erwägung aller dieser Möglichkeiten würde ich also einen dreifachen Modus der Entstehung pneumonischer Infiltrationen bei der Masernpneumonie unterscheiden, entsprechend einer dreifachen Propagation der Entzündungserreger: acute peribronchitische, mehr chronische peribronchitische und solche Herde, die dem Verbreitungsgebiete eines Bronchiolus entsprechen.

Mag nun die Entstehung der Herde sich vollziehen, wie sie nur im Bereiche von Möglichkeiten liegt, immer ist sie an die Verbreitung der Entzündungserreger im Lymphgefässsystem gebunden, und immer bekommt man nur eine der drei angedeuteten Arten von Herden zu Gesicht, wobei die beiden ersten Modi der Entstehung vor dem dritten Modus zu prävaliren scheinen.

Es ist von einer gewissen Bedeutung für die makroskopischen Befunde, die man erhebt, nicht minder als für die mikroskopischen, dass z. B. in einem Unterlappen nicht der ganze Bronchialbaum acut erkrankt, sodass man auch nicht an allen Aesten die Bilder der acuten Bronchitis sieht. Diese Vorstellung ist, abgesehen davon, dass sie nach den histologischen Bildern begründet ist, deshalb wichtig, weil man ohne sie den

Befund an von Pneumonie befallenen Lungenlappen nicht deuten kann. Denn man sieht im Bilde peribronchiale Entzündungsherde mit völliger Intactheit des Bronchialepithels. Solche Herde sind nur möglich, wenn ursprünglich eine acute Bronchitis nicht zu Grunde gelegen hat. Es liegt deshalb die Annahme nahe, dass erstens nur viele, nicht alle Aeste des Bronchialbaumes von einer acuten Entzündung befallen werden, dass zweitens von den acuten bronchitischen und pneumonischen Entzündungsherden aus eine Selbstinfection des Lungengewebes erfolgen kann.

Nach diesen Erwägungen gehe ich nunmehr zur Beschreibung der einzelnen Herde über.

III. Die pneumonischen Herde.

A. Makroskopischer Befund.

Bei der Betrachtung der Aussenfläche der von pneumonischen Herden befallenen Lungen bei Masern lassen sich schon verschiedene Eigentümlichken feststellen. Fast stets ist die Pleura über den Lappen, die zahlreiche acute und diffusere Infiltrationen aufweisen, mit einem feinen Netz dünner Fibrinstränge oder mit grösseren, zusammenhängenden Fibrinbelägen bedeckt. Ausserdem weist die Pleura zahlreiche in ihr liegende und nur wenig in das Lungengewebe reichende Ecchymosen auf, deren Grösse zwischen der eines Stecknadelkopfes und der eines Linsenkornes schwankt. Von aussen lässt sich ferner, wenn man die Lungen gegen das Licht hält, in fast allen Lungen, ja, man könnte sagen mit Regelmässigkeit ein deutlich ausgesprochenes Emphysem der freien Lungenränder feststellen. Dazu kommen dann Veränderungen, die auf die pneumonischen Processe in den Lungen hinweisen. Betrachtet man die Oberfläche z. B. eines Unterlappens, so wird man die Beobachtung machen, dass diese nicht gleichmässig glatt ist, sondern ausgesprochene Unebenheiten aufweist. Die eine Art dieser Unebenheiten ist bedingt durch Hervorragungen über das Niveau der Lunge hinaus. Sie stellen entweder kleine knötchenförmige Erhebungen dar, die einzeln stehen, oder mehr zusammenhängende, grössere, beetartige Prominenzen, die ihre Zusammensetzung aus mehreren kleineren oft noch deutlich verrathen. Ich möchte darauf hinweisen, dass sich so schon von aussen die Beziehungen der pneumonischen Infiltrationen zu den Lobuli feststellen lassen. Denn, dass entzündliche Verdichtungen in diesen Erhebungen vorliegen, das verräth das Betasten mit den Fingern; sie fühlen sich derb und resistent an. Man erhält so folgendes Bild, das ich ganz schematisch entworfen habe, um die Lagerung der Herdchen in den Lobuli anzudeuten, ein Bild, dem ich eine ziemliche Bedeutung beimesse, da es schon zeigt, dass von aussen bereits die Pneumonie nach

Masern nicht als eine lobuläre im anatomischen Sinne erscheint (Taf. XVIII Fig. 1).

Fig. 1a stellt eine Reihe von durch interlobuläre Septen abgetrennten, auf der Pleura pulmonalis sichtbaren Lobuli dar. Mehrere dieser Felder liegen in der allgemeinen Ebene der Lungenoberfläche und zeigen eine diffuse graublaue Farbe. Andere enthalten kleine Verdichtungsbezirke in wechselnder Zahl, die mit der über sie hinweg ziehenden Pleura kleine circumscripte Vorwölbungen bilden und eine deutlich gelbe Farbe mit einem etwas röthlichen Ton haben, mithin sich von der allgemeinen Farbe der Pleura scharf abheben. Macht man einen Schnitt parallel zu der Pleura, und in nur geringer Entfernung von derselben, so erkennt man, dass diese Herdchen in wechselnder Zahl, genau ihrer Lage an der Oberfläche entsprechend, in einem Lobulus liegen, in der Mitte stets eine kleine, mit dem Auge kaum sichtbare Oeffnung haben, die wohl dem Lumen eines Bronchiolus entspricht.

Auf einem senkrecht zur Pleura geführten Schnitt (Fig. 1b) bilden diese Herdchen eine Infiltration einer wechselnden Zahl von Alveolen; sie sind nicht scharf begrenzt, sondern senden gleichsam Ausläufer in das umgebende Lungengewebe aus. Die Pleura erscheint im Bereiche der Infiltration etwas verdickt. Diese Herdchen sind ringsum von lufthaltigem Gewebe umgeben. Durch Confluiren können diese Herdchen ein ganzes Feld auf der Lungenoberfläche einnehmen, ja sogar mehrere Felder überziehen, sodass dadurch die beetartigen Erhebungen entstehen, die aber ihrerseits trotz des Zusammenhangs aus vielen einzelnen Erhebungen zusammengesetzt sind, mithin ihre Entstehung aus den miliaren Herdchen dadurch verrathen. — Ein durch eine solche beetartige Vorwölbung gelegter, zur Pleura senkrecht stehender Schnitt lehrt, dass diese Herde dem Bereiche von mehreren Lobuli entsprechen, die aber nicht diffus infiltrirt sind, sondern ganz unregelmässig, sodass noch lufthaltiges Gewebe in den Lobuli stehen geblieben ist.

Neben diesen Vorwölbungen der Oberfläche sind aber noch Vertiefungen vorhanden, Stellen von unregelmässiger Begrenzung, die unter dem allgemeinen Niveau der Lungenoberfläche liegen. Diese ebenfalls herdförmig vertheilten Stellen haben eine gleichmässig tiefblaue Farbe. Ich gehe wohl nicht fehl, wenn ich in Uebereinstimmung mit allen Untersuchern der Masernpneumonie annehme, dass diese Partieen collabirten Lungenbezirken entsprechen, mithin Atelektasen darstellen.

Man erhält so, wie aus dem Dargestellten hervorgeht, ein äusserst zierliches und auch farbenreiches Bild, wenn man die Oberfläche einer von Masernpneumonie befallenen Lunge betrachtet. Den Grundton bildet die blaugraue Farbe der Pleura; in diese sind nun in buntem Durcheinander blaue, atelektatische Partieen, röthlichgelbe pneumonische Herdchen und rothe Ecchymosen eingestreut.

Es geht aber ferner aus dem Gesagten hervor, dass schon die Betrachtung der Lungenoberfläche wichtige Fingerzeige für die Auffassung der pneumonischen Herde giebt.

Natürlich können aus den eben beschriebenen Herdchen durch Confluenz wirklich lobuläre Hepatisationen entstehen, wie das folgende

schematische Bild lehrt (Fig. 2). Es ist indess auf der Schnittfläche dann stets zu erkennen, dass diese lobulären Hepatisationen aus vielen kleinen, in den Lobuli gelegenen Verdichtungsbezirken hervorgehen. Man sieht immer in einer diffusen, lobulär begrenzten, grau-gelbgefärbten Verdichtung fleckig vertheilte, dichtere und intensiver gelb getönte Stellen. Wenn der Schnitt günstig gefallen ist, erkennt man in der Mitte dieser tiefer gefärbten Partieen wieder den Querschnitt eines Bronchiolus. Diese Partieen repräsentiren die ältesten Stadien des pneumonischen Processes, wie dies KOESTER auch schon hinreichend hervorgehoben hat.

Fig. 2 stellt einen schematischen Querschnitt, senkrecht zur Pleura geführt dar. In diesen Schnitt sind mehrere Lobuli mit ihren Begrenzungslinien gefallen. Einige von ihnen sind nun diffus grau-gelblich hepatisirt. Aus dieser diffusen, gleichmässigen Infiltration heben sich deutlich tiefer gelbe Partieen ab, in deren Mitte man bisweilen das quergetroffene Lumen eines Bronchiolus sieht. Andere Lobuli sind dagegen noch lufthaltig, enthalten aber mehrere, unregelmässig gestaltete Verdichtungsbezirke.

Ich glaube, dass dieses schematische Bild einigermaassen klarlegt, wie durch Confluenz der zunächst inselförmig stehenden Herdchen eine Hepatisation entsteht, die sich an die anatomischen Grenzen eines Lobulus hält. Es handelt sich aber wohl immer dabei um die Confluenz peribronchitischer Herdchen. Auf diese Weise können dann die beobachteten und oft beschriebenen lobulären und pseudo-lobären Infiltrationen aus ursprünglich peribronchitischen Herden hervorgehen.

Das lehrt die Betrachtung der Hauptschnittfläche der Lunge. Es kommt häufiger bei Sectionen eine fast diffuse Verdichtung ganzer Unterlappen zur Beobachtung. Betrachtet man die Schnittfläche in Bezug auf ihre Farbenverhältnisse, so hat sie im Allgemeinen eine graugelbliche Farbe. In die diffuse Hepatisation sind nun zahlreiche mehr gelb gefärbte, oft miliar zu nennende herdförmige Verdichtungen eingestreut. Sieht man genauer zu, so findet man, dass die tiefer, fast okergelb gefärbten, kleinen, unregelmässig begrenzten Verdichtungsbezirke an Bronchiolen eng gebunden sind, die im Verein mit dem begleitenden Gefäss das Centrum eines solchen Herdchens bilden, oft ihr Lumen mit einem gelben Pfropf ausgefüllt erscheinen lassen. Nach aussen von diesen Bezirken folgt dann die Zone diffuser, mehr grauer Infiltration. Der lobuläre Bau des Organs kann bei dieser „pseudolobären“ Infiltration, wie man sie genannt hat, erhalten bleiben, sodass man deutlich interlobuläre Septen sieht; oft aber geht er völlig verloren, sodass man nur eine unbegrenzte, diffuse, graugelb gefärbte Schnittfläche vor sich hat, in die die gelben Herdchen in nur scheinbar regelloser Zahl eingestreut sind.

Es ist durchaus nicht erforderlich, dass die Confluenz mehrerer derartiger Herdchen unbedingt zu einer totalen Infiltration eines anatomisch

begrenzten Lobulus führt; sie scheint vielmehr oft unregelmässig vor sich zu gehen, sodass kleinere Bezirke eines Lobulus lufthaltig bleiben. So erklären sich wohl ungezwungen nach der angenommenen Genese des pneumonischen Processes die kleinen Inseln lufthaltigen Gewebes, die man auf der Schnittfläche „pseudolobär", diffus infiltrirter Lappen sehr oft zu Gesicht bekommt. Ich habe mich bemüht, diese Verhältnisse ebenfalls in einem schematisch skizzirten Bilde festzuhalten (Fig. 3).

Die Schnittfläche kann weiter ein complicirtes Gefüge zeigen. Man sieht auf ihr mehrere grössere Herde diffuser Infiltration von der eben beschriebenen Beschaffenheit, unregelmässig begrenzt, mit Ausläufern gleichsam versehen, wechselnd in ihrer Grösse bis zu der einer Hasel- oder Welschnuss. Daneben finden sich Stellen, die eine deutlich rothe Farbe aufweisen und wohl Hämorrhagieen in das Gewebe darstellen. Weiterhin findet man Stellen, die den Eindruck machen, als ob sie collabirten Lungenabschnitten entsprächen. Und schliesslich sieht man in einem überwiegend lufthaltigen Theile eines in dieser Weise von der Pneumonie befallenen Lappens zahlreiche, kleinste, um Bronchiolen gruppirte, tief gelb gefärbte Herdchen, die man mit miliaren Tuberkeln verwechseln könnte, wenn sie nicht circulär den Bronchiolus umgäben (Taf. XVIII Fig. 4).

So schwierig die Analyse des so entstehenden, auch hier sehr farbenreichen Bildes auf den ersten Augenblick erscheint, so halte ich die Deutung desselben doch für verhältnissmässig einfach, wenn man sich die Genese der Pneumonie vor Augen hält. Der Betrachtung der einzelnen Herdchen kann ich hier die Bemerkung vorausschicken, dass die Stellen diffuser Hepatisation mit dem tiefer gelben Centrum den acuten Pneumonieherden entsprechen, dass die miliaren, gelben Herdchen, die in lufthaltigem Lungengewebe stehen, die mehr chronischen Formen des pneumonischen Processes darstellen, dass die Hämorrhagieen zum Theil Folge der zerstreuten Atelektasen zu sein scheinen. Ich glaube ausserdem nicht fehl zu gehen, wenn ich die tiefer gelbe Farbe der Centra der acuten Herde und der chronischen Herdchen auf den grossen Zellreichthum des Gewebes zurückführe.

So lässt sich das ganze, ausserordentlich farbenprächtige Bild unter einen Gesichtspunkt, den der in dem angedeuteten Sinne erfolgenden Ausbildung der Pneumonie, subsumiren. Wenn es mir gestattet ist, die Ausführungen über die Pathogenese der Masernpneumonie kurz zu recapituliren, so gestaltet sich diese wahrscheinlich in folgender Weise. Primär liegt eine acute Bronchiolitis vor. Von dieser aus entwickelt sich durch Uebergreifen der Entzündung auf die umliegenden Alveolengruppen oder, in den wahrscheinlich selteneren Fällen, durch Fortkriechen der Entzündung im Längsverlaufe der Luftwege der acute pneumonische Herd. An den Stellen, wo sich keine acute Bronchiolitis entwickelt hat, entstehen infolge Aspiration und Aufnahme der Ent-

zündungserreger in die Lymphbahnen mehr chronische interstitielle Herdchen, ihrer Genese nach peribronchitischer Natur. Die Atelektasen sind eine Folge der Verstopfung der kleinen Bronchiolen mit Secret, daher wohl an das eigentliche zu ihnen gehörige respiratorische Gebiet gebunden. Die Ausbreitung des ganzen Processes scheint in dem Sinne zu verlaufen, dass durch Confluenz der acuten peribronchitischen Herdchen lobuläre und schliesslich lobäre Hepatisationen sich ausbilden. Die Confluenz braucht aber keine gleichmässig sich entwickelnde zu sein, sodass oft lufthaltige Bezirke kleineren und grösseren Umfanges stehen bleiben. Immer aber bleibt bei der ganzen Gestaltung der Pneumonie der herdförmige Charakter des ganzen Processes deutlich gewahrt.

B. Mikroskopischer Befund.

Ich gehe nunmehr dazu über, die mikroskopischen Bilder einer Besprechung zu unterziehen, und möchte den Anfang mit einem acuten Herde machen, der nach der obigen Beschreibung im Centrum eine tiefgelbe Farbe hat, mit dem quer- oder längsgetroffenen Lumen eines Bronchiolus als Mittelpunkt, sich verschieden weit in das Gewebe hinein erstreckt, vom Centrum aus abblasst, um schliesslich einer im Allgemeinen grau gefärbten Infiltration Platz zu machen.

Die Präparate wurden von Kinderlungen gewonnen, die nach den klinischen Daten während 4 bis höchstens 12 Tagen die Zeichen einer „Bronchopneumonie" gezeigt hatten, sodass wir es also mit ganz rapide verlaufenden Lungenentzündungen zu thun hatten. Ich möchte das hervorheben, um gegenüber Bartels und Ziemssen zeigen zu können, wie früh sich schon interstitielle Processe ausbilden. Einzelne Stücke dieser Lungen wurden in Zenker's Flüssigkeit, die ganzen Lungen in Formalin fixirt, um immer Material entnehmen zu können. — Die Nachhärtung erfolgte in der gewohnten Weise in Alkohol, die Tinction der mikroskopischen Schnitte ausschliesslich nach der van Gieson'schen Methode.

Der acute peribronchitische Herd besitzt nun folgenden Bau, dessen Beschreibung ich die Fig. 4 Taf. XVIII zu Grunde lege.

Das Lumen des in diesem Bilde längsgetroffenen Bronchiolus ist fast ganz erfüllt mit Leukocyten (a), die zum Theil mehrere Kerne, zum Theil den bekannten gelappten haben, und in der Zahl geringen einkernigen Zellen, nach der Grösse zu schliessen, Lymphocyten. Das Epithel des Bronchiolus ist zum grössten Theil verloren gegangen. Seine Wand ist durchsetzt von einer grossen Zahl von Zellen, so dicht, dass man faseriges Bindegewebe überhaupt nicht erkennt. An zwei Stellen ist eine offene Communication zwischen den Zellen in der Wand und in dem Lumen des Bronchiolus vorhanden. Die genauere Betrachtung ergiebt, dass in dem zur Schleimhaut gehörigen und in dem peribronchialen Bindegewebe vier verschiedene Zell-

arten abgelagert sind. Zunächst erblickt man die stäbchenförmigen Kerne des Bindegewebes, sodann Zellen, die als der Ausdruck einer heftigen Entzündung des Bronchiolus aufzufassen sind. Im Vordergrunde stehen die in reichlicher Zahl im Gewebe vorhandenen Leukocyten mit den für sie charakteristischen Kernen. — Es folgen dann hinsichtlich der Häufigkeit Zellen, von denen man nur wenig Protoplasma, dagegen einen grossen Kern mit zuweilen deutlichem Kernkörperchen sieht. Diese Zellen sind ihrem Aussehen nach als Fibroblasten, junge Bindegewebszellen aufzufassen und charakterisiren infolge ihrer Häufigkeit den productiven Charakter der Entzündung des Gewebes. Im Hintergrunde stehen vereinzelte, eingestreute Lymphocyten, die sich durch ihren stark tingirten Kern verrathen. Die Alveolen enthalten Leukocyten, rothe Blutkörperchen, vereinzelte desquamirte Epithelien und Fibrin, alle Formbestandtheile der acuten Entzündung in wechselnder Vertheilung. Ausserdem fällt an dem acuten Herde auch schon eine Vermehrung des Interstitiums der Alveolen auf. Die Alveolarwände enthalten ausser Leukocyten auch junge Bindegewebszellen, wenn auch nur in geringer Zahl. Daneben findet sich auf entzündlicher Basis ruhende Hyperämie der Capillaren. Ich habe ferner zu erwähnen, was an der von mir entworfenen Skizze nicht deutlich hervortritt, dass oft noch peribronchiale und perivasculäre Lymphknötchen sich in dem Gewebe finden, die aber nicht an allen Herden, selbst nicht bei der Verfolgung derselben in Serien, hervortreten. — Immerhin findet man auch in der Figur eine Andeutung davon in der auffallenden grösseren Ansammlung von Lymphocyten um ein Gefäss (Fig. 4g).

Wir haben in dieser Beschaffenheit des peribronchitischen Herdes den Ausdruck einer acuten und zugleich productiven Entzündung des Bronchiolus und des ihn umgebenden Gewebes vor uns. Acut ist der Charakter dieser Entzündung wegen der in den Vordergrund tretenden Zahl von Leukocyten im Gewebe, von denen jetzt nach der jüngsten Arbeit von Ribbert (Beiträge zur Entzündung) wohl nicht mehr bestritten werden kann, dass sie die acute Entzündung charakterisiren. Ich möchte des Weiteren hervorheben, dass auch der interstitielle Charakter der Masernpneumonie an diesen acuten Herden schon durch die grosse Zahl der jungen Bindegewebselemente sich zeigt. Schon Friedländer hatte in seiner Pneumoniearbeit auf das ausserordentlich frühe Auftreten von Veränderungen am Interstitium aufmerksam gemacht, da er schon in den ersten Stadien der durch Vagusdurchtrennung erzeugten Pneumonieen eine Zunahme des interstitiellen Gewebes um das Zwei- bis Dreifache und einen grossen Zellreichthum in ihm wahrnehmen konnte. Es ist diese Beobachtung Friedländer's von grossem Interesse für mich gewesen, da ich sie auch an meinen Präparaten bestätigt fand. Entgegen den Behauptungen anderer Autoren, namentlich Bartels' und Ziemssen's, fand ich demnach sehr früh bei der Masernpneumonie einen integrirenden Bestandtheil des Processes in der Betheiligung des interstitiellen Gewebes an demselben. —

Der eben beschriebene Process verläuft nun wahrscheinlich so weiter, dass die in der Umgebung des entzündeten Bronchiolus gelegenen Alveolengruppen in den Bereich der Entzündung gezogen werden, durch

directe Fortpflanzung der Entzündung auf diese Alveolen. Die Alveolarwände erkranken zuerst, und als die Folge ihrer Erkrankung erscheint ein entzündliches Exsudat in den Alveolen. Das Product der Entzündung in den Alveolen ist verschieden. Häufig sieht man Bilder, in denen der Bronchiolus gleichsam von einem Zellmantel umgeben wird, der sich aus Leukocyten zusammensetzt, die die Alveolarlumina dicht erfüllen. Oft aber folgt sofort, circulär um den Bronchiolus und das ihn begleitende Gefäss angeordnet, ein breiter Ring von fibrinösem Exsudat, der sich bei dem eben erwähnten Herd erst an den leukocytären Zellmantel anschliesst. Dann folgt eine Zone, in der der Alveolarinhalt zumeist aus desquamirten Epithelien, wenigen Leukocyten und mehr Erythrocyten gebildet wird. Es erfolgt so gleichsam ein allmähliches Nachlassen der Entzündung. Zunächst rein zelliges, dann gemischt zellig-fibrinöses Exsudat und schliesslich als Ausdruck des geringsten Grades der Entzündung Epitheldesquamation.

Ich glaube nun behaupten zu dürfen, dass sich aus der beschriebenen Beschaffenheit des acuten pneumonischen Herdes wohl ungezwungen seine makroskopisch sichtbaren Farbenverhältnisse erklären lassen. Die zellige Infiltration des peribronchialen Gewebes mitsammt den Lymphknötchen sowie der meist vorhandene leukocytäre Zellmantel, der den Bronchiolus umgiebt, stellen das tiefgelbe Centrum des Herdes dar. Die Füllung der Alveolen mit Leukocyten nimmt allmählich ab, es gesellt sich mehr und mehr Fibrin zu dem Exsudat, um schliesslich der fast alleinigen Ausfüllung der Alveolen mit desquamirten Epithelien Platz zu machen. Damit scheint mir das allmähliche Abblassen der gelben Farbe bis zur mehr diffusen grauen erklärt werden zu können.

Ich habe darnach der Atelektasen und der zum Theil sehr ausgedehnten Hämorrhagieen zu gedenken. In der einleitenden Literaturübersicht habe ich schon auseinandergesetzt, dass Bartels hinsichtlich seiner Auffassung von der Entstehung der Atelektasen sich wahrscheinlich nicht im Recht befindet; es liegt vielmehr die Wahrscheinlichkeit vor, dass in Ziemssen's Auffassung, der man sich wohl allgemein angeschlossen hat, die richtige Anschauung über diesen Vorgang Ausdruck gefunden hat. Es liegt auf einer Strecke im Verlaufe eines Bronchiolus eine acute Entzündung vor, die zu reichlicher Secretion in das Lumen und zur Verstopfung desselben führt. Um diese Stelle bildet sich nun ein etwas länglich gestalteter, im Allgemeinen aber knötchenförmiger Herd. Dieser Herd entwickelt sich demnach in Alveolen, die zu einem ganz anderen Bronchiolus gehören wie dem im Centrum des Herdes gelegenen, was schon Koester in seinem citirten Vortrage besonders betont hat. Die Atelektase tritt vielmehr in dem eigenen Verbreitungsbezirke des entzündeten Bronchiolus ein, sie wird also in einem Querschnitt durch einen Lobulus, der eine Ebene derselben trifft, mehr peripherwärts gelegen sein. Man ist zu leicht der Versuchung unterworfen, bei

mikroskopischen Schnitten die körperliche Vorstellung zu vergessen, die Ausdehnung im Raume. Hält man sich diese vor Augen, so wird die Bildung von gleichsam an den einzelnen Bronchiolen hängenden knötchenförmigen Herden und höher resp. mehr peripher gelegenen Atelektasen durchaus verständlich. Die Ausdehnung dieser Atelektasen muss eine verschieden grosse sein. Wenn z. B. nur ein Herd in einem Lobulus entstanden ist, was durchaus möglich ist, da nach meiner obigen Auseinandersetzung nicht der ganze Bronchialbaum zu erkranken scheint, und sein Secret zur Verstopfung des zu dem ganzen Lobulus führenden weiteren Bronchus führt, so wird die entstehende Atelektase fast lobuläre Begrenzung haben. Daraus können, so glaube ich, leicht die verschiedenen Möglichkeiten abgeleitet werden. — Natürlich kann auch durch Aspiration grösserer Secretmengen aus weiteren Bronchien eine Verstopfung der feinsten Bronchialenden bewirkt werden. Die Atelektasen sind somit Folgeerscheinung der Schwellung der Schleimhaut und der Secretion des Bronchiolus mit consecutiver Verstopfung des Lumens oder der Verstopfung durch Aspiration von Secret im Sinne der ZIEMSSEN'schen Anschauung. Im mikroskopischen Bilde sind sie dadurch charakterisirt, dass die Alveolarlumina sehr eng sind, höchstens einige desquamirte Epithelien und rothe Blutkörperchen enthalten, dass die Capillaren in den Septen einen vielfach gewundenen Verlauf haben.

Unzweifelhaft können in den späteren Stadien der Erkrankung die Atelektasen auch dadurch entstehen, dass infolge der Abnahme der Tiefe der inspiratorischen Athemzüge unter dem Einflusse des Fiebers und der Infection im Allgemeinen nicht mehr genügend Luft in die Alveolen gelangt. Es würden so Atelektasen entstehen, die ganz unabhängig von der Entzündung der Bronchiolen sind.

Was nun die Hämorrhagieen betrifft, so glaube ich einen Modus ihrer Entstehung darin erblicken zu können, dass in dem atelektatischen Gebiete sich eine Stauungshyperämie entwickelt, die eine Schädigung der Capillarendothelien bewirkt, deren Folge Austritt von Blut in die Alveolen ist. Die Localisation der Blutungen legt aber die Annahme nahe, dass es noch eine zweite Genese der Hämorrhagieen giebt. Es ist wohl denkbar, dass die durch den infectiösen Process erzeugten Toxine die Blutgefässe schädigen und auf diese Weise ebenfalls Austritt von rothen Blutkörperchen erfolgte. Es handelte sich dann um eine auf entzündlichen Vorgängen beruhende Diapedese, die ja in grösserem Umfange bei der croupösen Pneumonie zu Tage tritt.

Ich deutete nun oben schon an, dass acute Herde fernerhin durch Propagation der Entzündung im Längsverlaufe der Luftwege entstehen könnten, erklärte aber bereits, dass diese Entstehungsweise wahrscheinlich die seltenere ist. In einer Anzahl von Serien, die ich anlegte, kamen mir bisweilen Bilder zu Gesicht, die nur so ausgelegt werden konnten, dass die Entzündung auf dem erwähnten Wege sich ausgebreitet

hatte. Man sah, wie ein Uebergang von dem Bronchiolus in den Alveolargang und in die Infundibula erfolgte und ein continuirlicher Zusammenhang in der Entzündung des Bronchiolus, des Alveolargangs und der Alveolen bestand. Ich habe indess sehr viele Präparate untersucht und derartige Bilder nur verhältnissmässig selten gesehen, sodass ich mit Unckenbold die Genese pneumonischer Herdchen auf diesem Wege zugeben muss, sie aber für die weniger häufige halte. Das ist natürlich nur ein Wahrscheinlichkeitsrückschluss.

Nachdem ich nunmehr im Vorhergehenden mich hinreichend eingehend mit dem acuten Pneumonieherde befasst habe, lasse ich jetzt die Beschreibung der mehr das Aussehen chronischer Processe annehmenden Herde folgen an Hand eines Beispieles, das Fig. 5 Taf. XVIII giebt.

Es handelt sich bei diesen Herden um jene kleinen, gelben Knötchen, die ringsum von lufthaltigem Gewebe umgeben sind, selbst eine geringe Ausdehnung haben und isolirt stehen, in ziemlich regelmässiger Vertheilung. Wie entstehen diese Verdichtungsbezirke? Ich habe für ihre Genese angenommen, dass zunächst eine Bronchitis ihre Entstehung nicht veranlasst, dass sie vielmehr ihren Ausgang von den peribronchialen und perivasculären Lymphknötchen nehmen. Koester und Ribbert haben, wie ich bereits erwähnte, darauf hingewiesen, dass in der Umgebung der Endbronchien Entzündungen entstehen können, ohne dass vorher Erkrankungsprocesse an den Alveolen sich abgespielt haben. Dies trifft vor Allem für die Tuberkulose zu (Koester). Aehnliche Entzündungsherde beschreiben Arnold, Friedländer und Andere. Gerade die Aehnlichkeit dieser Masernherdchen mit den echten tuberkulösen Peribronchitiden veranlasste Koester, an diese zu erinnern; auch Kromayer erwähnt sie. Indess, Koester hat meines Erachtens den Entstehungsmodus noch nicht genügend hervorgehoben. Die aufgenommenen Bakterien bleiben also nach den heute giltigen Vorstellungen in den Lymphfollikeln haften. In diesen äussern sie zunächst ihre Wirkung; die Follikel vergrössern sich; das deutet auf entzündliche Vorgänge hin. Von den Follikeln aus entwickelt sich nun eine productive Entzündung, *die einzig und allein einen interstitiellen Charakter hat, indurative Vorgänge umfasst, ohne irgendwelche Exsudation in die Alveolen hinein verläuft.* Ein derartiger Herd sieht im mikroskopischen Bilde etwa folgendermaassen aus.

Die Mitte wird gebildet von einem Bronchiolus (Fig. 5a), der zumeist durchaus intactes Epithel hat und dessen zur Schleimhaut gehöriges Bindegewebe von Entzündungserscheinungen oft vollkommen frei ist; es stellt sich dar als eine Schicht ziemlich lockeren Bindegewebes, in dem die Zellen gar nicht oder mässig vermehrt sind (b). Nach aussen davon, im eigentlichen peribronchialen Gewebe, folgt dann eine Zone (c), die durch ihren ausserordentlich grossen Zellreichthum auffällt. Zunächst liegt an einer Stelle der Circumferenz

ein Lymphfollikel (d) mit der gedrängten Anhäufung von Lymphocyten, ein ebensolcher Follikel findet sich auch stets in dem perivasculären Gewebe. Dann lassen sich analog dem acuten Herde wieder verschiedene Zellarten in dem peribronchialen Gewebe (e) feststellen. Es ergiebt sich aber sofort ein eclatanter Unterschied gegenüber dem acuten Herde. Leukocyten fehlen ganz, dagegen finden sich verhältnissmässig viele Lymphocyten in dem Gewebe angehäuft, zum Theil isolirt, zum Theil in kleinen Complexen vereinigt. Ausserdem enthält das Gewebe dicht gedrängt in grosser Zahl junge Bindegewebszellen (Fibroblasten) und einige stäbchenförmige Bindegewebskerne. Der Process greift nun ebenfalls auf die umliegenden Alveolen über, aber in einer ganz anderen Weise wie der acute Process. Die Entzündung behält ihren interstitiellen Charakter. Dieser prägt sich darin aus, dass die Alveolarsepta sich wesentlich verbreitern. Die Verbreiterung ist bedingt durch hochgradige interstitielle Vorgänge, die zu einer Anhäufung von Lymphocyten und jungen Bindegewebszellen führen (e).

Die Vorgänge, die ihrem Wesen nach als indurative Processe aufzufassen sind, können eine solche Ausdehnung annehmen, dass infolge der Wucherung der Zellen in der Alveolarwand eine vollkommene Aufhebung des Alveolarlumens zu Stande kommt. Auf diese Weise entstehen kleine Indurationsherde, deren Gefährlichkeit nach Koester darin beruht, dass die Lymphbahnen bei dieser Entzündung zu Grunde gehen. Die Alveolen bleiben vollkommen frei von Exsudat; man sieht höchstens desquamirte Epithelien vereinzelt in ihrem Lumen liegen. Wenn auf diese Weise ein Indurationsherd entstanden ist, so geht die Structur des Lungengewebes in ihm völlig verloren. Der Process erscheint also mehr als eine chronische, interstitielle, productive Entzündung deshalb, weil einmal das Epithel des Bronchiolus und seine eigentliche Wand unbeschädigt bleiben, weil zweitens nur Lymphocyten sich in dem Herde vorfinden, die nach Ribbert mehr in den chronischen Stadien einer Entzündung hervortreten, die chronische Entzündung charakterisiren. Ich möchte aber den Begriff „chronisch" hier nicht in dem Sinne aufgefasst wissen, dass diese Erscheinungen erst nach längerem Verlaufe der Erkrankung sich einstellen, da ja die Lungen, die ich untersuchte, von Kindern stammen, die nach den klinischen Erscheinungen nur innerhalb eines Zeitraumes von 4—12 Tagen an der Pneumonie gelitten hatten. Sie ähneln nur den chronisch entzündlichen Erscheinungen, weil sie später als die acuten hervortreten und den Charakter der chronischen Entzündung tragen, der wohl durch die Abnahme der Intensität in der Wirkung der Entzündungserreger bedingt ist.

Wenn man die geschilderte Genese der interstitiellen Herdchen als die wahrscheinliche annimmt, so glaube ich, dass auch ihre eigenthümliche Vertheilung, die ich eingangs erwähnte, eine Erklärung finden könnte. Die Herdchen sind an die Lymphfollikel gebunden, und diese wieder finden sich in den einzelnen Lobuli in der Umgebung der Bronchiolen und Gefässe an bestimmten Stellen. So muss eine auf der

Schnittfläche mit einiger Regelmässigkeit hervortretende Vertheilung zu Stande kommen.

Diesen Betrachtungen über die pneumonischen Herdchen möchte ich noch einige Bemerkungen über das Auftreten des Fibrins, das schon erwähnt wurde, zugesellen. — Ich habe schon meinem Erstaunen darüber Ausdruck gegeben, dass die ersten Untersucher der Masernpneumonie niemals Fibrin fanden. Die späteren Autoren haben es beobachtet, und auch ich habe es in sämmtlichen 18 Lungen, die ich untersuchte, niemals vermisst. Es tritt natürlich nur in den acuten Herden auf, die mit Exsudatbildung in den Alveolen einhergehen. Um genauere Studien über die Vertheilung des Fibrins zu machen, habe ich eine grössere Zahl von Schnitten nach der Methode von WEIGERT gefärbt, obwohl mir die von VAN GIESON ebenfalls ausgezeichnete Bilder gab, die sich für die Fibrinvertheilung verwenden liessen. Ich erhielt sehr beachtenswerthe Bilder. — Zunächst trat das Fibrin immer in kleinen Herden auf. Diese Herde gruppirten sich dann stets um einen Bronchiolus und das ihn begleitende Gefäss. Entweder war nun die Vertheilung des Fibrins in den Alveolen so beschaffen, dass es sich erst in einer gewissen Entfernung von dem Bronchiolus bemerkbar machte, oder aber es begann die Ausfüllung der Alveolen mit Fibrin gleich in nächster Umgebung der Bronchiolen und Gefässe. Ich habe oft ausserordentlich schöne Bilder erhalten, in denen der Bronchiolus mit einem vollkommen geschlossenen Ring von blau gefärbten Fibrinnetzen in den Alveolen kranzartig umgeben war. Weiterhin konnte ich die Beobachtung machen, dass in den den Bronchiolen zunächst liegenden Alveolen die Fibrinnetze am stärksten tingirt, mithin am dichtesten geflochten waren, dass die Maschen des Netzes mit zunehmender Entfernung von dem Centrum des Herdes, dem Bronchiolus, immer weiter, die Tinction weniger intensiv wurde, bis das Fibrin schliesslich nur in einzelnen, beinahe zählbaren, feinen Fädchen innerhalb der Alveolen lag. Ich glaube, diese Bilder so auslegen zu dürfen, dass mit der Entfernung vom Bronchiolus die Entzündungserscheinungen an Intensität abnehmen, wie ich das oben schon auseinandersetzte, so zwar, dass in unmittelbarer Umgebung der Bronchiolen die Entzündung am heftigsten ihre Wirkung zeigt, in der Peripherie des Herdes dagegen geringfügigere Schäden setzt. Ich erwähnte ferner schon, dass es wohl möglich wäre, auf diese Weise eine Erklärung für die makroskopisch sichtbaren Farbenunterschiede zwischen dem Centrum und der Peripherie des acuten pneumonischen Herdes zu gewinnen. Die Anstellung der WEIGERT'schen Fibrinreaction hat mich in dieser Annahme etwas bestärkt.

Meine Beobachtungen hinsichtlich des Emphysems an den Kinderlungen decken sich völlig mit denen der anderen Autoren. —

Es ist mir aber aufgefallen, dass in allen Schnitten, die ich angefertigt habe, Riesenzellen, wie sie namentlich von KROMAYER und neben

ihm von Anderen beschrieben worden sind, mir niemals zu Gesicht gekommen sind, trotzdem ich die Präparate eingehend darnach untersucht habe. Ich kann mir diese auffallende Thatsache nicht anders erklären, als dass die Lungen, die ich untersuchte, noch zu kurze Zeit von der Pneumonie befallen waren.

Ich habe weiterhin eines Befundes zu gedenken, der sogenannten „atypischen Epithelwucherungen“ FRIEDLÄNDER's (36). Einer genauen Besprechung unterwirft KROMAYER in seiner Arbeit diese Epithelwucherungen und führt verschiedene Gründe dafür an, die ihn bewegen, die von FRIEDLÄNDER zuerst beschriebenen Epithelwucherungen nicht, wie dieser es thut, vom Cylinderepithel der Bronchien, sondern von den Alveolarepithelien abzuleiten. Die an den Epithelreihen zu beobachtenden Zellen stimmen in ihrem Habitus mit Alveolarepithel überein, sie kleiden ganze Alveolen aus, die weit von einem Bronchiolus entfernt liegen, sie finden sich auch um die Gefässe herum. Ferner vermochte KROMAYER die Epithelwucherungen unter der in Entzündung versetzten und gewucherten Pleura zu beobachten. Gerade die beiden Umstände, die FRIEDLÄNDER selbst erwähnt, dass diese Wucherungen auf die den Bronchien benachbarten Alveolen übergreifen können und sich auch in der Umgebung der Gefässe finden, sprechen entschieden für die Richtigkeit der Annahme KROMAYER's. Das Epithel, das an diesen Bildungen auftritt, ist stets ein cubisches; dass es einer Wucherung seine Entstehung verdankt, geht daraus hervor, dass auf demselben Raume in einer Alveolarwand mehr von diesen Epithelien stehen als gewöhnliche Alveolarepithelien, mithin eine Wucherung der ersteren eingetreten sein muss. Ich erblicke mit KROMAYER in seinem Auftreten einen reparativen Vorgang in der Alveole, der sich einstellt, wenn zahlreiche Alveolarepithelien desquamirt sind, und wahrscheinlich von den erhaltenen Epithelien seinen Ausgang nimmt. Die Gestalt der Zellen, die ein schönes cubisches Epithel darstellen, lässt sich wohl so erklären, dass die sich bildenden, auf einem entzündlichen Boden wachsenden, unter andere Ernährungsbedingungen gesetzten und functionell noch nicht thätigen Epithelien den embryonalen Typus des Alveolarepithels innehalten. — Aus der beigegebenen Figur (Taf. XVIII Fig. 6) ist der Unterschied zwischen diesen neugebildeten Epithelien (f) und noch erhaltenen Alveolarepithelien, die abgeplattet der Alveolarwand anliegen und dadurch Plattenepithelien ähnlich sind, deutlich zu ersehen. Es besteht darnach eine sichere Beziehung dieser Epithelreihen zu den Alveolen. FRIEDLÄNDER leugnet dieselbe direct, wahrscheinlich unter dem Einflusse der Annahme, dass diese Epithelien Abkömmlinge des Bronchialepithels, also anfänglich Cylinderzellen seien, die später ihre Cylinderform verlieren und cubisch oder polygonal werden. KROMAYER hält FRIEDLÄNDER mit Recht entgegen, dass das wuchernde Bindegewebe die

Alveolen und Alveolargänge so zusammenpresst und in ihrer Form verändert, dass sie als solche nicht mehr imponiren.

Schliesslich habe ich der klinisch häufig beobachteten Thatsache zu gedenken, dass an Masernpneumonie sich Tuberkulose der Lungen anschliesst. Es macht den Eindruck, als ob man diese Thatsache damit erklären wollte, dass secundär auf Grund der durch die Pneumonie geschaffenen Veränderungen in der Lunge nun Bacillen, die eingeathmet werden, sich festsetzten und ihre Thätigkeit entfalteten, dass mithin die abgelaufene Pneumonie den günstigen Boden für eine neue aërogene Infection mit Tuberkelbacillen schaffe. — Angesichts jedoch der Befunde Naegeli's muss man nach meinem Dafürhalten für die Erklärung der erwähnten klinischen Erfahrung der primären Bronchiallymphdrüsentuberkulose der Kinder entschiedene Beachtung schenken. Erst neuerdings hatte ich Gelegenheit, eine von Pneumonie nach Rachendiphtherie befallene Kinderlunge zu untersuchen.

Es fand sich eine ausgedehnte, zum Theil mit Verkäsung einhergehende, primäre Tuberkulose der bronchialen Hiluslymphdrüsen und daneben eine frische Tuberkeleruption in den Lungen, z. Th. in den pneumonischen Herden. Diese Beobachtung legt folgenden Gedanken über den Zusammenhang zwischen der nach Masern, Keuchhusten und Diphtherie auftretenden Pneumonie und der später sich einstellenden Lungentuberkulose nahe: Es ist wahrscheinlich bei den Kindern eine primäre Tuberkulose der Hiluslymphdrüsen vorhanden, die vielleicht in Ausheilung übergegangen oder auch später in der Lunge propagirt wäre. Jetzt wird das von einer acuten Allgemeininfection heimgesuchte Kind von einer Pneumonie befallen. Die Widerstandskraft seines Organismus und speciell die der Lungen gegen die vorliegende Tuberkulose kann dadurch abnehmen, sodass nun die Tuberkelbacillen von den ergriffenen Lymphdrüsen aus entweder auf dem Lymphgefässwege oder, wie Ribbert neuerdings annimmt, auf dem Blutgefässwege in das Lungengewebe vordringen und zur Entstehung einer ausgebreiteten Lungentuberkulose Veranlassung geben. Die am Sectionstisch anzustellenden Beobachtungen mahnen meines Erachtens sehr dazu, mehr das Augenmerk auf die primäre Tuberkulose der Bronchiallymphdrüsen nach der angedeuteten Richtung hin zu lenken, um ihre eventuelle Verantwortlichkeit für die Lungentuberkulose nach den im Gefolge der Masern, der Diphtherie und des Keuchhustens auftretenden herdförmigen Pneumonieen zu beweisen. Liegt die erwähnte Form der localen Tuberkulose nicht vor, so werden entsprechend der allgemeinen Annahme die nach den Pneumonieen zurückbleibenden Veränderungen in den Lungen einen geeigneten Boden für die Infection mit Tuberkelbacillen abgeben, gleichsam, um mich des Bildes, das Koester benutzt, zu bedienen, „das Nest bilden, in das nur die Eier (die Tuberkelbacillen) hineingelegt zu werden brauchen“.

Ich fasse nunmehr das Ergebniss meiner Untersuchungen in folgenden Sätzen zusammen:

1. Die Masernpneumonie ist in ihren Anfangsstadien niemals eine lobuläre Entzündung der Lunge, sondern sie tritt in kleinen Herden auf, deren mehrere in einem Lobulus liegen können; sie ist ferner niemals im eigentlichen Sinne eine katarrhalische Pneumonie, da in den Herden der acuten Entzündung stets Fibrin nachzuweisen ist.

2. Die zu beobachtenden pneumonischen Herde sind die Folgeerscheinung einer primär vorliegenden Bronchiolitis und Peribronchiolitis.

3. Ihre Ursache liegt in einer Propagation der Entzündungserreger in den Bahnen des Lymphgefässsystems.

4. Es lassen sich mehrere Arten von Herden unterscheiden.

a) Der acute Herd, der mit Exsudation in die Alveolen einhergeht. — Dieser kann durch Uebergreifen der Entzündung des Bronchiolus auf benachbarte Alveolen entstehen, die nicht zum respiratorischen Gebiete des erkrankten Bronchiolus gehören, oder durch Fortschreiten der Entzündung im Längsverlaufe des Bronchiolus auf Alveolengruppen, die seinem Versorgungsgebiete entsprechen.

b) Der mehr chronisch, im Sinne einer interstitiellen Peribronchitis, verlaufende Herd mit hochgradigen Veränderungen des Interstitiums, ohne Exsudation in die Alveolen.

5. In dem acuten Exsudathof ist stets Fibrin nachzuweisen.

6. Die mehr chronische, mit interstitiellen Wucherungen einhergehende Veränderung scheint in ihrer Genese an die peribronchialen und perivasculären Lymphfollikel gebunden zu sein.

7. Die interstitiellen Processe treten bei der Masernpneumonie schon sehr früh auf. Es ist in ihnen ein wichtiger Unterschied gegenüber der croupösen Pneumonie zu erblicken.

8. Das unterscheidende Merkmal zwischen dem acuten und dem mehr chronischen Pneumonieherd ist die bei dem einen vorhandene leukocytäre, die bei dem anderen auftretende lymphocytäre Infiltration des Gewebes.

9. Es herrscht die Annahme für das klinisch häufig beobachtete Auftreten von Tuberkulose nach Masernpneumonie, dass eine erneute aërogene Infection der Lunge mit Tuberkelbacillen erfolgt. Diese Annahme besteht zu Recht. — Es ist aber wohl gegenüber den Erfahrungen bei Sectionen das Augenmerk mehr darauf zu richten, ob nicht für das Auftreten der Tuberkulose in Lungen, die früher von einer herdförmigen Pneumonie befallen waren, häufiger, als man bisher glaubt, eine primäre Tuberkulose der bronchialen Lymphdrüsen verantwortlich zu machen ist.

Ich nehme Veranlassung, auch an dieser Stelle Herrn Professor Dr. Ribbert für die Ueberlassung des Themas, seine Unterstützung bei den Untersuchungen und die lebhafte Theilnahme an dem Zustandekommen der Arbeit meinen Dank auszusprechen.

Literaturverzeichniss.

1) Bartels, Virchow's Archiv Bd. XXI.
2) Ziemssen, Pleuritis und Pneumonie, Berlin 1862.
3) Ziemssen und Krabler, Klin. Beobachtungen über Masern, 1863.
4) Wyss, O., Gerhard, Kinderkrankheiten.
5) Jürgensen, Katarrhalpneumonie in Ziemssen's Handbuch 1874, und Nothnagel's Spec. Pathologie und Therapie Bd. IV 3. 1.
6) Baginsky, Pleuritis und Pneumonie, Beitr. zur pract. Kinderheilkunde 1880.
7) Unckenbold, Inaug.-Diss., Würzburg 1877.
8) Aufrecht, Nothnagel's Spec. Pathologie und Therapie Bd. XIV 1. Hälfte.
9) Tobeitz, Archiv f. Kinderheilkunde 1887.
10) Kromayer, Virchow's Archiv Bd. 117.
11) Finkler, Die acuten Lungenentzündungen, Wiesbaden 1891.
12) Rieck, Inaug.-Diss., Bonn 1891.
13) Koester, Deutsche Med. Wochenschrift 1898 Vereinsbeilage II. p. 8.
14) —, Sitzungsbericht der niederrhein. Gesellschaft für Natur- und Heilkunde, Sitzung vom 15. März 1897.
15) Richter, Inaug.-Diss., Leipzig 1897.
16) Wygodzinski, Inaug.-Diss., Berlin 1898.
17) Rautenberg, Jahrbuch für Kinderheilkunde 1875 N. F.
18) Dürck, Archiv f. klin. Medicin Bd. LVIII.
19) Ribbert, Fortschritte der Medicin Bd. X 1899.
20) Arnold, Staubinhalation und Staubmetastase, Leipzig 1885.
21) —, Virchow's Archiv Bd. LXXX.
22) Buchner, Archiv für Hygiene Bd. VIII.
23) Muskatblüth, Centralblatt für Bakteriologie Bd. I.
24) v. Besser, Diese Beiträge Bd. VI.
25) Hildebrandt, Diese Beiträge Bd. II.
26) Müller, Fr., Sitzungsberichte zur Beförderung der gesammten Naturwissenschaften zu Marburg 1896 Nr. VI.
27) —, Münch. med. Wochenschrift 1897.
28) Klipstein, Zeitschrift für klin. Medicin 1898 Bd. XXXIV.
29) Goebell, Inaug.-Diss., Marburg 1898.
30) Gramatschikoff, Arbeiten aus dem path. Institute zu Tübingen 1892 Bd. I 3.
31) Barthel, Centralblatt für Bakteriologie Bd. XXIV.
32) Naegeli, Virchow's Archiv Bd. CLX.
33) Müller, Referat Centralblatt für allgem. Pathologie und pathol. Anatomie 1900 Nr. IX.
34) Ribbert, Centralblatt für allgem. Pathologie und path. Anatomie Bd. I.
35) —, Virchow's Archiv Bd. CL.
36) Friedländer, Virchow's Archiv Bd. LXVIII.

Anmerk.: Die Arbeit von Taube war mir weder in Marburg zugänglich, noch war sie in den Bibliotheken von Berlin und Göttingen vorhanden.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel XVIII und XIX.

Fig. 1a. Ein Stück Pleura pulmonalis in Flächenansicht mit pneumonischen Verdichtungen (schematische Zeichnung). 1. In der allgemeinen Ebene der Pleura liegende Lobuli ohne Infiltration; 2. interlobuläre Septen; 3. über die Oberfläche ragende pneumonische Herdchen in einzelnen Lobuli.

Fig. 1b. Pneumonischer Herd im senkrechten Durchschnitt zur Pleura (schematisch gezeichnet). 1. Lufthaltige Alveolen; 2. Pleura pulmonalis; 3. pneumonischer Herd; 4. Bronchiolus.

Fig. 2. Gruppe von Lobuli im senkrecht zur Pleura gelegten Schnitt (schematisch gezeichnet). *a* Pleura pulmonalis; *b* interlobuläre Septen; *c* diffuse Infiltration; *d* herdförmig begrenzte Verdichtungen; *e* lufthaltige Lobuli; *f* Bronchioli.

Fig. 3. Lobuligruppe von der Hauptschnittfläche eines pseudolobär infiltrirten Unterlappens (schematisch gezeichnet). *a* Interlobuläre Septen; *b* diffuse graue Hepatisation; *c* freigebliebene lufthaltige Alveolen; *d* centrale gelbe Hepatisation; *e* centraler Herd mit Bronchiolus und Gefäss.

Fig. 4. Acuter pneumonischer Herd (Seibert Ocul. 1 Obj. III). *a* Lumen des Bronchiolus, mit Leukocyten erfüllt; *b* erhaltenes Wandepithel des Bronchiolus; *c* Infiltration des peribronchialen Gewebes mit Zellen verschiedenen Charakters, 1. gewöhnliche Bindegewebskerne, 2. junge Bindegewebszellen, 3. Leukocyten, 4. vereinzelte Lymphocyten; *d* Alveolen mit zellig-fibrinösem Exsudat; *e* beginnende Vermehrung des Interstitiums der Alveolarwände; *f* entzündliche Hyperämie der Capillaren; *g* Ansammlung von Lymphocyten um ein Gefäss; *h* Gefäss.

Fig. 5. Peribronchitischer, mehr chronischer pneumonischer Herd (Seibert Ocul. 1 Obj. III). *a* Bronchiolus mit leerem Lumen und intactem Epithel; *b* nahezu intactes Bindegewebe der Wand des Bronchiolus; *c* Infiltration des peribronchialen Bindegewebes mit verschiedenen Zellformationen, 1. gewöhnliche Bindegewebskerne, 2. junge Bindegewebszellen, 3. zahlreiche Lymphocyten; *d* peribronchiale Lymphknötchen; *e* Verbreitung und Infiltration der Alveolarsepten; *f* leere Alveolarlumina.

Fig. 6. Atypische Epithelwucherungen (Seibert Ocul. 1 Obj. III). *a* Bronchiolus; *b* peribronchiales Lymphknötchen; *c* Gefäss; *d* Alveolen mit zellig infiltrirter Wand und Inhalt, bestehend aus vorwiegend desquamirten Epithelien, rothen und weissen Blutkörperchen, etwas Fibrin und körnigem Detritus; *e* intactes Alveolarepithel; *f* Epithelwucherungen; *g* Wucherung des periarteriellen Gewebes mit lymphocytärer Infiltration.

Fig. 7. Photogramm eines Theiles aus einem überwiegend lufthaltigen Unterlappen (Leitz Mikrophot. Apparat Objectiv 64 mm). *a* Kleinste peribronchitische pneumonische Herdchen; *b* interlobuläre Septen; *c* verdickte Alveolarwände.

Fig. 8. Photogramm aus einem Unterlappen (LEITZ Mikrophot. Apparat Objectiv 64 mm). *a* Kleinste peribronchitische Herde; *b* acuter Herd; *c* verbreiterte und infiltrite Alveolarsepten.

Fig. 9. Photogramm (LEITZ Mikrophot. Apparat Objectiv 48 mm). Uebersichtsbild. WEIGERT's Fibrinfärbung. *a* Peribronchiale Fibrinringe.

Fig. 10. Photogramm (LEITZ Mikrophot. Apparat, SEIBERT Ocul. 1 Object. III). Ein Theil der Fig. 9. Peribronchialer Fibrinring. WEIGERT's Fibrinfärbung.

Fig. 11. Photogramm. Desgl. ein peribronchialer Fibrinring.

XX.

Ueber die Pathogenese der diphtherischen Membranen.

Von

Dr. Konosuke Sudsuki.

Aus der anatomischen Anstalt des allgemeinen Krankenhauses im Friedrichshain (Prosector: Prof. VON HANSEMANN).

Hierzu Tafel XX.

Ueber die Pathogenese der diphtherischen Membranen (Pseudomembranen) ist schon sehr viel geschrieben, aber bis jetzt noch keine Uebereinstimmung unter den Autoren erzielt worden. Auf der einen Seite wird behauptet, dass die Pseudomembranen durch einen entzündlichen Exsudationsprocess zu Stande kommen. Schon HOME [1]) betrachtete dieselben bei seinem „Croup", BRETONNEAU [2]) bei seiner „Diphtheritis" als ein durch Entzündung gesetztes Exsudat, aber ihre anatomisch-histologischen Verhältnisse bei „Croup" und „Diphtheritis" sind erst durch VIRCHOW aufgeklärt worden. Nach ihm [3]) wird ein fibrinöses Exsudat bei der „croupösen" Entzündung auf die freie Oberfläche einer Schleimhaut, bei der „diphtheritischen" dagegen in die oberflächlichen Schichten derselben abgelagert. Er [4]) meint aber, dass dieser Unterschied zwischen den beiden Entzündungsformen „im einzelnen Falle häufig verloren geht,

---

[1]) An inquiry into the nature, cause and cure of the croup, Edinburg 1765.

[2]) Des inflammations speciales du tissu muquex et en particulier de la diphtherite ou inflammation pelliculaire, connue sous le nom de croup etc., Paris 1826.

[3]) Ueber die Reform der path. und ther. Anschauungen durch die mikrosk. Untersuchungen, Virch. Arch. 1847 Bd. I.

[4]) Handb. d. spec. Path. u. Ther. 1854.

dass auch der eigentliche Croup des Kehlkopfes und der Luftröhre in das Gewebe der Schleimhaut eingreift.“ Das Wesentliche[1]) bei der „Diphtheritis“ sei die Nekrose der Gewebselemente. Auch JSAMBERT und ROBIN[2]), STEINERT[3]), STEUDENDR[4]), BOLDYREW[5]), BILLROTH[6]), HEUBNER[7]), MIDDELDORPF und GOLDMANN[8]) u. A. halten die diphtherischen Membranen für ein entzündliches Exsudat. Ebenso wird diese Ansicht in den Lehrbüchern von BIRCH-HIRSCHFELD, ZIEGLER, RIBBERT, SCHMAUS, KAUFMANN etc. vertreten. Freilich sind die Ansichten der genannten Autoren über manche einzelne Punkte noch nicht dieselben.

Dieser Exsudationsanschauung steht auf der anderen Seite die Ansicht entgegen, nach welcher die diphtherischen Membranen im Wesentlichen durch eine „fibrinöse Metamorphose“ oder „hyaline Degeneration“ entstehen sollen. So kommen nach WAGNER[9]) die diphtherischen Membranen dadurch zu Stande, dass die Epithelzellen eine eigenthümliche „croupöse“ oder „fibrinöse“ Metamorphose erfahren. Das Protoplasma derselben bekommt, während sich im Innern Vacuolen bilden, nach aussen Fortsätze, die sich mit denen der benachbarten Zellen zu einem geronnenem Faserstoff ähnlichen Netzwerk vereinigen. Diese Metamorphose und die Infiltration der Schleimhaut mit Leukocyten und Kernen seien das Wesentliche der Diphtherie. Dieser Ansicht von WAGNER schliessen sich RUHL[10]), CORNIL und RANVIER[11]), SEITZ[12]) und ZAHN[13]) an. Der letztere meint aber, dass die Pseudomembranen in manchen Fällen auch durch eine fibrinöse Exsudation entstehen können. BAUM-

---

[1]) Croup und Diphtheritis, Deutsche Klinik 1865. Croup und Diphtherie, Berl. klin. Wochenschrift 2. März 1885.

[2]) Archives générales de Médecine, Paris 1857 V. Serie tome 9.

[3]) v. Ziemssen's Handb. d. spec. Path. u. Ther. Bd. 7.

[4]) Zur Histologie des Croups im Larynx und der Trachea, Virchow's Arch. Bd. 54 1872.

[5]) Ein Beitrag zur Histologie des croup. Processes, Carl Reichert und Emil du Bois-Reymond's Arch. f. Anat. u. Physiol. Jahrgang 1872.

[6]) Untersuchungen über die Vegetationsformen von Coccobact. sept. p. 169.

[7]) Die diphtherische Membran, Jahrb. d. Kinderheilkunde Bd. 30 Heft 1 u. 2 1889.

[8]) Experimentelle und path.-anat. Untersuchungen über Croup und Diphtherie, Jena 1891.

[9]) Die Diphtherie und der Croup des Rachens und der Luftwege in anatomischer Beziehung, Arch. der Heilkunde Bd. VII 1866. UHLE und WAGNER, Handb. d. allgem. Path. 1874.

[10]) Zeitschrift f. Biologie 1867. BUHL meinte in seiner früheren Arbeit (Sitzungsbericht d. k. bayer. Acad. d. Wissenschaften 1863), dass die croupöse Membran aus einer aus Epithelzellen secernirten gerinnenden Substanz, und der diphtherische Plaque aus neugebildetem Bindegewebe bestehe.

[11]) Manuel d'Histologie Pathologique 1869.

[12]) Diphtherie und Croup, Berlin 1877.

[13]) Beiträge zur path. Histologie der Diphtheritis, Leipzig 1878.

GARTEN[1]) hielt im Tübinger medicinisch-naturwissenschaftlichen Verein am 12. December 1896 einen Vortrag „über die Pathogenese und Aetiologie der diphtherischen Membranen". Er meint, „dass sich die Zusammensetzung und Bildungsweise derselben wesentlich anders verhält, als es in unseren modernen Lehrbüchern angegeben wird", und hält die Theorie WAGNER's für „unzweifelhaft richtig, wenn auch nicht in der Ausschliesslichkeit". Nach ihm beschränkt sich der diphtherische Process in der Regel auf das Epithel, und die Membranen entstehen durch eine „fibrinoide" Umwandlung des Epithels in eine fibrinähnliche Haut, die meist „durch hinzutretenden gerinnenden Exsudatfaserstoff verstärkt wird". Stösst sich aber diese Membran erster Bildung ab, so können die etwaigen Häute 2., 3. etc. Bildung „aus nichts anderem, als aus Exsudatfibrin und extravasirten Blutkörperchen bestehen". Beim Fortschreiten des Processes in das Bindegewebe der Schleimhaut kommt die Bildung des Netzwerkes durch eine „fibrinoide Metamorphose der bindegewebigen Grundsubstanz" zu Stande. Auch hier findet aber daneben eine Fibrininfiltration statt.

Nachdem v. RECKLINGHAUSEN[2]) das Vorkommen von Hyalin in den Pseudomembranen nachgewiesen hatte, studirte PETERS[3]) die Beziehung des Hyalin zu den Membranen genauer und gelangte zu der Ansicht, dass die diphtheritischen Membranen, welche er „hyaline" nannte, durch „hyaline Degeneration" von Epithelzellen, Bindegewebszellen, Elementen der Gefässwand, sowie weissen Blutkörperchen und Eiterzellen entstehen. Von den croupösen Membranen, welche er als „fibrinöse" bezeichnete, erwähnt er nichts Besonderes.

Nach OERTEL[4]) kommt die Hauptmasse der diphtherischen Pseudomembran dadurch zu Stande, dass ein „nekrobiotischer" Herd durch Auflösung und Degeneration der zelligen Schleimhautelemente zu hyaliner gerinnbarer Masse entsteht und dass dieser Herd unter allmählicher Vergrösserung das darüberliegende Epithel emporhebt, allseitig sprengt und sich auf die Oberfläche der Schleimhaut ergiesst. Dabei werde der Erguss „durch entzündliches Exsudat in Form von fibrinogener Lymphe" befördert, welches auch „zu netz- und gitterförmigen Gerinnungen" Veranlassung giebt.

Den eben angeführten beiden Hauptanschauungen gegenüber steht die Ansicht von WEIGERT[5]), nach welcher die diphtherischen Membranen dadurch entstehen sollen, dass bei „Croup der Trachea" und „Pseudo-

---

[1]) Berl. klin. Wochenschrift 2. August 1897.

[2]) Tageblatt der 52. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Baden-Baden 1879.

[3]) Ueber die hyaline Entartung bei Diphtheritis des Respirationstractus. Virch. Arch. Bd. 87.

[4]) Die Pathogenese der epidemischen Diphtherie, Leipzig 1887.

[5]) Ueber Croup und Diphtheritis, Virch. Arch. Bd. 70 u. 72.

diphtheritis im Rachen" abgestorbene Leiber weisser Blutkörperchen, bei der „eigentlichen Diphtheritis" „das Bindegewebe und die von ihm umschlossenen Gewebsbestandtheile resp. Entzündungsprodukte" infolge von Durchtränkung mit fibrinogenhaltiger Lymphe zu einer dem geronnenen Fibrin ähnlichen Masse umgewandelt werden. Dieser Theorie von Weigert schliesst sich Cohnheim [1]) in Betreff der im Gewebe eingelagerten Membranen an und bezeichnet das in der erwähnten Weise erfolgende Absterben des Gewebes als Coagulationsnekrose. Auch Rindfleisch [2]) lässt die Pseudomembranen durch Coagulationsnekrose von Zellen entstehen; er nimmt aber an, dass neben dieser Coagulationsnekrose auch eine interstitielle Fibrinbildung stattfinden kann, und dass die Pseudomembranen der Trachea durch Exsudation einer gerinnbaren Flüssigkeit entstehen.

In der nachfolgenden Beschreibung gebe ich, ohne die Befunde an den einzelnen Fällen zu schildern, gleich die Ergebnisse meiner Untersuchungen, zu denen ich 32 Fälle von Diphtherie benutzte.

In Betreff der Herstellung und Färbung meiner Präparate möchte ich einige Bemerkungen vorausschicken. Ich habe in vielen Fällen Serienschnitte angefertigt, da ich dies für meine vorliegende Arbeit als nothwendig erkannte. Zur Färbung wandte ich die Weigert'sche Fibrinfärbungsmethode mit Lithionkarmin-Kernfärbung, Hämatoxylin-Eosin-Doppelfärbung und van Gieson'sche Färbung an, die letztere besonders bei Tracheapräparaten. Die Schnitte wurden alle senkrecht zur Schleimhaut angelegt.

Bei den Untersuchungen habe ich mich überzeugt, dass die Bildung der diphtherischen Membranen an den Tonsillen, der Uvula, dem Rachen und der Epiglottis im Wesentlichen auf gleiche Weise zu Stande kommt, während sie sich an der Trachea etwas anders verhält. Daher werde ich zunächst die erstgenannten vier Organe zusammen besprechen und dann zur Trachea übergehen.

Die Pathogenese der diphtherischen Membranen in diesen vier Organen lässt sich am besten verstehen, wenn man zuerst sehr kleine, frische Auflagerungen studirt. Diese bilden etwa stecknadelkopf- bis hanfkorngrosse Prominenzen, die aus einer Lücke der im übrigen continuirlichen Epithellage pilzförmig emporragen (Taf. XX Fig. 1 und 2) und im Wesentlichen aus Fibrin und Zellen bestehen. Mit ihrer Basis reichen sie bald ziemlich tief ins Bindegewebe der Schleimhaut hinein (Taf. XX Fig. 1), bald wurzeln sie nur in den oberflächlichen Schichten derselben (Taf. XX Fig. 2). Das Fibrin. welches in den Membranen am meisten in die Augen fällt, bildet ein bald zierliches, bald ziemlich unregelmässiges Netzwerk, seine Hauptfaserzüge haben aber in der Basis

[1]) Vorlesungen über allgem. Path. 1877.
[2]) Lehrb. der path. Gewebelehre 1886.

meist die Richtung nach der Oberfläche hin, biegen dann seitwärts um und verlaufen oft parallel zur Oberfläche der Schleimhaut. Die Zellen, welche in den Maschenräumen des Fibrinnetzwerkes liegen, sind theils Leukocyten, theils im Absterben begriffene Epithelzellen, diese aber nur im oberen Theile der Membranen. Aus diesem Befunde lässt sich annehmen, dass sich bei der ersten Entstehung der Membranen das aus der Tiefe hervorquellende Exsudat erst zwischen das darüberliegende Epithel ergiesst und dann mehr oder weniger weit in den oberen und mittleren Epithelschichten nach der Umgebung hinfliesst, wodurch das oben beschriebene pilzförmige Bild der Membranen zu Stande kommt. Besonders zu bemerken ist, dass die untere Epithelschicht unterhalb der überlagernden Membran zuerst gut erhalten bleibt (über die spätere Veränderung s. unten). Es ist auch sehr wahrscheinlich, dass das Exsudat gewöhnlich nicht in die oberste dünne Schicht des Epithels hineindringt; denn diese enthält oft keine Fibrinfäden und besteht in der Hauptsache aus absterbenden oder abgestorbenen Epithelzellen. Die Tiefe, bis zu der die Membran ins Bindegewebe der Schleimhaut hineinreicht, ist ganz unabhängig davon, ob man eine croupöse oder diphtheritische Membran vor sich hat. So handelte es sich bei Fig. 1 gerade um einen Fall, in welchem ganz leicht ablösbare Membranen von verschiedener Grösse am Rachen etc. vorhanden waren. Dagegen stammt Fig. 2 von einem Diphtherie-Fall mit fest anhaftenden Membranen. Die Reichlichkeit von Fibrin indessen scheint mir oft, besonders bei kleineren Auflagerungen, je nach der Art der Membranen verschieden zu sein. Ich habe mich nicht selten überzeugt, dass sehr leicht ablösbare Membranen weniger Fibrin enthielten, als fest anhaftende.

Bei überhanfkorngrossen oder noch etwas grösseren Membranen findet die Exsudation oft nur an einer Stelle statt, wie bei den oben beschriebenen sehr kleinen Auflagerungen, aber mit dem Unterschiede, dass hier die Basis breiter ist, oder dass das Exsudat die untere Schicht des angrenzenden Epithels in grösserer Ausdehnung überlagert. Man findet aber auch nicht selten, dass die Exsudation an zwei oder mehreren Stellen in ganz derselben Weise, wie oben erwähnt, erfolgt. Dann vereinigen sich die nach der Umgebung hin sich ausbreitenden Exsudate in den oberen und mittleren Schichten miteinander und überdecken die tieferen Schichten brückenförmig. Sowohl das unter der Brücke gelegene, als auch dasjenige Epithel, welches in der Umgebung der Lücken von der Membran überlagert ist, ist bald noch gut erhalten, wie bei den sehr kleinen Auflagerungen, bald stellenweise, besonders an den gegen die Lücken zu gelegenen Partieen im Absterben begriffen oder ganz verschwunden. An diesen epithelberaubten Stellen sieht man oft wenige Fibrinfäden vom Bindegewebe der Schleimhaut zur überdeckenden Membran, deren Hauptfaserzüge meist zur Oberfläche der Schleimhaut parallel verlaufen, emporsteigen.

Bei noch grösseren oder sehr grossen Membranen sind die Verhältnisse etwas complicirt. In manchen Fällen findet man zwar die Membranen auf gleiche Weise, wie die oben beschriebenen mittelgrossen, ausgebildet, nur wird hier das Herüberfliessen des Exsudates, der Schwund des von den Membranen überdeckten Epithels, so wie die Ausschwitzung des Exsudates an den epithelberaubten Stellen in noch grösserer Ausdehnung beobachtet. In anderen Fällen aber stehen die Membranen auf weite Strecken hin mit dem Bindegewebe der Schleimhaut in fester Verbindung, sodass sich aus manchen Schnitten schwer entscheiden lässt, ob die Membran an der Stelle des Epithels liegt, oder den oberflächlichen Theil des Bindegewebes der Schleimhaut mit durchsetzt. Doch kann man sich an Schnitten durch die Randpartieen der Exsudationsflächen meist leicht überzeugen, dass die untere Grenze der Membran immer im Bindegewebe der Schleimhaut liegt. Man kann nämlich fast immer nachweisen, dass die untere Grenze unter dem Niveau der Oberfläche der Schleimhaut sich findet. Dieselbe Entscheidung lässt sich auch nicht selten treffen, wenn man ein oder mehrere kleine, gewöhnlich mit Fibrin verstopfte Gefässe im unteren Theil der Membranen findet. Auf welche Weise kommen nun diese Membranen zu Stande? Obwohl sich ihre Bildung nicht direct verfolgen lässt, so meine ich doch, dass sie auch auf ganz dieselbe Weise, wie die oben beschriebenen, entstehen. Hier ist nur anzunehmen, dass die neue Ausschwitzung an den von der anfänglichen Membran überlagerten, epithelberaubten Stellen in grösserer Ausdehnung und in stärkerem Maasse stattfindet. — Oben habe ich erwähnt, dass bei sehr kleinen Auflagerungen das Exsudat beim Herüberfliessen seinen Weg zwischen den Epithelschichten nimmt. Bei mittelgrossen und grossen Membranen sah ich aber nicht selten, dass das Exsudat auf die freie Oberfläche des Epithels herübergeflossen war. Dies beobachtete ich besonders oft an den Tonsillen, während ich zuweilen aber auch an diesem Organe direkt bemerkte, dass das Exsudat in den mittleren Epithelschichten vordrang.

Ich glaube, durch die obigen Beschreibungen klar dargelegt zu haben, auf welche Weise verschieden grosse diphtherische Membranen zu Stande kommen. Nun möchte ich meine Beobachtung über die Beziehung des Schleims zu den Membranen, die der Nekrose zu dem diphtherischen Processe und das Verhalten des Epithels kurz besprechen. Ich werde auf die Infiltration des Schleimhautgewebes mit Leukocyten, ödematöse Schwellung und Blutung der Schleimhaut, Fibrinniederschläge innerhalb des Gewebes unabhängig von den Membranen, Veränderungen der Gefässe etc. nicht weiter eingehen; darüber ist schon viel geschrieben worden, und ich habe nichts Besonderes hinzuzufügen.

Es ist wohl bekannt, dass der von den darunterliegenden Schleimdrüsen secernirte Schleim sehr oft unter oder in den Membranen liegt und wahrscheinlich die Ablösung derselben befördert. Ich beoachtete

nun, dass auch bei sehr kleinen Membranen der untere, noch im Gewebe selbst gelegene Theil des Exsudates mit ziemlich viel Schleim vermischt war. So sieht man bei Fig. 1 etwas Schleim gemischt mit Fibrin. In den anderen Schnitten derselben Serie fand sich dicht neben dem Exsudate ein stark erweiterter und viel Schleim enthaltender Schleimdrüsenausführungsgang. Aehnliches beobachtete ich auch in anderen Präparaten.

Virchow meint, „dass die Diphtherie ein mortificirender Process ist, der in der Substanz selbst, im Gewebe sitzt“, und „auch im günstigsten Fall oberflächlich Ulcerationen hervorruft“. Viele Autoren aber halten die Nekrose des Schleimhautgewebes bei der Diphtherie nur für eine seltene Erscheinung. Meine Untersuchung führte mich zur Ansicht, dass nicht nur bei den diphtheritischen, sondern auch bei den croupösen Membranen immer eine bald sehr oberflächliche, bald tief ins Gewebe gehende Nekrose, und somit auch ein entsprechend grosser Substanzverlust des Schleimhautgewebes zu Stande kommt. Wenn man im Bindegewebe der Schleimhaut selbst liegende, stark mit Fibrin infiltrirte Stellen einer Membran genauer betrachtet, so überzeugt man sich, dass keine eigentlichen Gewebselemente mehr vorhanden sind, dass sie der Nekrose anheimgefallen sind. Dass nach Abstossung dieser Membran ein Substanzverlust, ein Geschwür entstehen muss, lässt sich schon von vornherein behaupten, und ich beobachtete in manchen Präparaten thatsächlich, dass solche Substanzverluste, oberflächliche Ulcerationen, wirklich vorhanden waren; in einigen Fällen war das Schleimhautgewebe fast bis zur Drüsenschicht zerstört. Diese Nekrose fand sich meist nur da, wo das Gewebe stark mit Fibrin infiltrirt war. In der Umgebung dieser Fibrinmassen, so wie da, wo Fibrin nur wenig vorhanden war, wie bei der anfänglichen Ausschwitzung an von den Membranen überlagerten Stellen, waren die Gewebselemente gewöhnlich noch gut erhalten.

Weigert, Cohnheim u. A. legen grosses Gewicht auf die Zerstörung des Epithels, ohne welche nach ihnen keine Membranbildung stattfinden könne. Andere Autoren, wie Birch-Hirschfeld meinen dagegen, dass die Epithelzellen infolge der zwischen ihnen auftretenden Exsudation nekrotisch werden. Bei meinen Untersuchungen sah ich, dass die Ausschwitzung von Fibrin in den von den Membranen überlagerten Theilen immer da, wo das Epithel zerstört ist, stattfindet. Ich beobachtete nie, dass die Fibrinausscheidung durch die wohl erhaltene Epithellage stattfand. Hier kann man also annehmen, dass eine Zerstörung des Epithels für das Zustandekommen der Membran ein nothwendiges Moment bildet. Andrerseits haben wir schon oben gesehen, dass bei der ersten Entstehung der Membran das Exsudat zwischen die Epithelzellen sich ergiesst, welche sich bei mikroskopischer Betrachtung schon im Absterben begriffen zeigen. Hier lässt sich die Frage aufwerfen, ob diese Veränderung der Epithelzellen schon vor dem Ergusse

des Exsudates oder erst nach demselben eingetreten ist. Nun habe ich oft beobachtet, dass bei der Ausbreitung des Exsudates nach der Umgebung hin Epithelzellen an derjenigen Stelle, gegen welche das Exsudat vordringt, welche aber noch nicht von demselben erreicht und durchdrungen ist, schon im Absterben begriffen sind. Wenn man diesen Umstand in Betracht zieht, so liegt der Gedanke nahe, dass auch jene Veränderung der Epithelzellen dem Ergusse voraufgegangen sei. Ich bin daher der Ansicht, dass die Ausschwitzung des Exsudates nur dann stattfinden kann, wenn die Epithelzellen schon vorher zerstört oder im Absterben begriffen sind.

Nun gehe ich zur Beschreibung der diphtherischen Membranen der Trachea über. Wie schon in der Einleitung kurz bemerkt wurde, findet hier die Bildung der Pseudomembranen auf etwas andere Weise statt, als an den bisher beschriebenen Organen. Wenn man Schnitte aus einer Trachea mit noch nicht ganz abgelöster Membran betrachtet, so sieht man, dass diese an einzelnen kleinen Stellen mit dem Bindegewebe der Schleimhaut in Verbindung steht. An diesen Verbindungsstellen, wo offenbar die Ausschwitzung des entzündlichen Exsudates stattfindet, steigen die Fibrinfäden, von denen viele an der Oberfläche des Bindegewebes der Schleimhaut beginnen, wenige aber ihren Ursprung etwas tiefer haben, empor und breiten sich dann strahlig nach der Umgebung hin aus (Taf. XX Fig. 3). Oft vereinigen sich die Fibrinfäden von benachbarten Ausschwitzungsstellen miteinander, wodurch ein eigenthümliches arkaden- oder brückenförmiges Bild entsteht. Im Uebrigen bilden die Fibrinfäden ein mannigfach gestaltetes Netzwerk. Das Epithel fehlt immer an den oben beschriebenen Ausschwitzungsstellen, während es an den von den Membranen überlagerten Stellen manchmal noch erhalten ist. Um die Beziehung der Basalmembran zur Ausschwitzung genauer zu studiren, färbte ich viele Präparate auch nach van Gieson; da fand ich, dass die Basalmembran an den Ausschwitzungsstellen immer undeutlich oder fast unsichtbar war, während sie an den übrigen Stellen vielfach mit Leukocyten durchsetzt, aber als eine rothe Linie noch deutlich zu sehen war (Taf. XX Fig. 4). Dass die Membranbildung in der Trachea auf die eben beschriebene Weise stattfindet, scheint mir, so viel ich weiss, bisher der Aufmerksamkeit der Autoren entgangen zu sein. Die Schleimhaut zeigt da, wo die Ausschwitzung stattfindet, wie auch Boldgren erwähnt, oft papillenartige Vorsprünge (Fig. 4), welche wahrscheinlich dadurch entstehen, dass die Partieen durch entzündliche Schwellung des Gewebes und Hervorquellen des Exsudates von der Tiefe aus zur Vortreibung gebracht werden. Die Schleimhaut selbst ist stark mit Leukocyten infiltrirt. Aber ich konnte mich nie überzeugen, dass das Schleimhautgewebe in der Trachea der Nekrose anheimgefallen war. Wie aus der obigen Beschreibung hervorgeht, findet in der Trachea die Ausschwitzung des Exsudates nach Ab-

stossung des Epithels und Auflockerung oder theilweiser Zerstörung der Basalmembran statt und das Exsudat dehnt sich im Vergleich zur Grösse der Ausschwitzungsflächen sehr weit aus. Dieser Umstand ist besonders zu beachten, um die leichte Ablösbarkeit der Pseudomembranen in der Trachea zu verstehen.

Hier möchte ich noch etwas über die Ablösbarkeit der diphtherischen Membranen überhaupt sprechen. Wie von Alters her bekannt, lösen sich die diphtherischen Membranen bald sehr leicht von der Unterlage ab (croupöse Membranen), bald haften sie derselben fest an (diphtheritische Membranen). Worin besteht dieser Unterschied? Manche Autoren nehmen an, dass die croupösen Membranen in der oberflächlichen Schleimhautschicht (an Stelle des Epithels) sitzen, während bei den diphtheritischen das Bindegewebe der Schleimhaut selbst an dem diphtherischen Process betheiligt ist, und suchen die leichtere oder schwerere Ablösbarkeit hauptsächlich durch die Verschiedenheit des Sitzes der beiden Membranen zu erklären. Andere Autoren schreiben die leichte Ablösbarkeit der croupösen Membranen dem Vorhandensein der Basalmembran, der Glätte derselben, dem verschiedenen Bau der Schleimhäute, oder der Absonderung der Schleimdrüsen zu. Middeldorpf und Goldmann meinen, „dass es zum Theil dem Zufall unterliegt, ob eine Membran leichter oder schwerer ablösbar ist". Da nicht nur die diphtheritischen, sondern auch die croupösen Membranen, wie oben erwähnt, vom Bindegewebe der Schleimhaut ausgehen, so lässt sich die leichtere oder schwerere Ablösbarkeit nicht durch die Verschiedenheit ihres Sitzes erklären. Nach meiner Ansicht ist dieselbe an der Uvula, den Tonsillen, dem Rachen und der Epiglottis darauf zurückzuführen, dass erstens das Exsudat bei den croupösen Membranen, wie schon angeführt, oft weniger Fibrin enthält, als bei den diphtheritischen, und zweitens, dass im Vergleich zur Grösse der Ausschwitzungsfläche derjenige Theil der Membranen sehr ausgedehnt ist, welcher das Epithel oder, wenn dieses schon zu Grunde gegangen ist, die Oberfläche des Bindegewebes der Schleimhaut überlagert, ohne noch eine feste Verbindung mit dem Bindegewebe einzugehen. Dass solche Membranen leicht ablösbar sein müssen, liegt auf der Hand. Es ist aber zu bemerken, dass die erwähnten beiden Momente nicht immer zugleich vorhanden sind. Auch in der Trachea sind die Verhältnisse sehr ähnliche. Hier sind, wie schon bemerkt, erstens die Ausschwitzungsstellen des Exsudates immer sehr klein, während dieses selbst sehr weit herüberfliesst, und zweitens sind die Fibrinfäden, welche an den Ausschwitzungsstellen im Bindegewebe der Schleimhaut wurzeln, sehr spärlich. Diese Erklärung für die leichtere Ablösbarkeit der Membranen ist meines Wissens noch nicht gegeben worden.

Ich habe auch Pseudomembranen untersucht, die ich bei Kaninchen durch Impfung von Löffler'schen Diphtherie-Bacillen in die Trachea

daselbst erzeugte. Diese Pseudomembranen kamen auf ähnliche Weise zu Stande, wie die in der menschlichen Trachea. Sie hafteten aber mit viel breiterer Basis (auch DIEDRICH [1]) erwähnt, dass die Membran mit breiter Basis festhaftet), als beim Menschen der Schleimhaut an und bestanden der Haupsache nach, wie auch ANNA STECKSEN [2]) und DIETRICH bemerken, aus sehr reichlichen Leukocyten und wenig Fibrin. An den Stellen, wo die Pseudomembranen anhafteten und das Epithel ganz fehlte, entsprangen die Fibrinfäden theils aus der oberflächlichen Schicht des Bindegewebes, theils aus der Oberfläche der Schleimhaut, und breiteten sich parallel der Oberfläche der Schleimhaut sehr weit, wie bei den menschlichen Membranen, nach der Umgebung hin aus. Unter diesem letzteren Theil der Membranen war das Epithel theils noch erhalten, theils zu Grunde gegangen. In meinen Präparaten habe ich nie beobachtet, dass „die fibrinöse Exsudation auch durch das intacte Epithel hindurch erfolgen“ kann, wie DIETRICH meint. Ueber das Verhalten der Basalmembran konnte ich mich nicht informiren, da sie in der Kaninchentrachea sehr mangelhaft ausgebildet war.

Einige Worte noch über die Frage, ob das den Hauptbestandtheil der diphtherischen Membranen bildende Fibrin vom entzündlichen Exsudat stammt, oder aus einer „fibrinösen“ Metamorphose hervorgeht. Bei meinen Untersuchungen beobachtete ich nie, dass das Fibrin durch „fibrinöse“ Metamorphose des Epithels oder des Bindegewebes entstanden war. BAUMGARTEN meint: Die „secundären echt fibrinösen Exsudatmassen“ bestehen „aus meist ganz freien Fäserchen, welche ein sehr zierliches Netzwerk bilden“, und dieses „stimmt absolut überein mit dem Bilde des geronnenen Blutfaserstoffs“, dagegen sehen die „primären“ aus Epithelien hervorgegangenen glänzenden Balkennetze ganz anders aus wie geronnener Blutfaserstoff. Es wäre „gewiss seltsam, wenn in den Anfangsstadien der Membranbildung Exsudationsfibrin in einer Form auftreten sollte, die es sonst nirgends darbietet und die es in den späteren Stadien wieder mit der gewöhnlichen Form vertauschte! Mithin ist die Annahme, welche die charakteristischen glänzenden Balkennetze der diphtherischen Membranen als fibrinöses Exsudat interpretirt, schon von vornherein in hohem Grade unwahrscheinlich“. Folgende Thatsachen scheinen aber gegen diese Ansicht BAUMGARTENS zu sprechen. 1) Man sieht nicht selten diphtherische Membranen auf noch wohl erhaltenem Epithel aufliegen. Es lässt sich leicht einsehen, dass man dieselben unmöglich aus einer Epithelmetamorphose hervorgehen lassen kann, son-

---

[1]) Ueber Behandlung experimenteller Kaninchendiphtherie mit BEHRING-schem Diphtherieheilserum, Baumgarten, Arbeiten auf dem Gebiete d. path. Anat. u. Bakteriologie Bd. III Heft 1 1899.

[2]) Experimentelle Studien über die ätiologische Bedeutung des LÖFFLERschen Diphtheriebacillus, Baumgarten, Arbeiten auf dem Gebiete der path. Anat. u. Bakteriologie Bd. III Heft 1 1899.

dern dass man sie vom Exsudatfibrin ableiten muss. Diese Membranen bestehen aber sehr oft aus charakteristischen, grobfaserigen Balkennetzen, die ganz anders aussehen wie geronnener Blutfaserstoff. 2) Diphtherische Membranen der Trachea bestehen bekanntlich oft aus mehrfachen Schichten von Fibrin. Man könnte die centralen Schichten nach BAUMGARTEN wohl aus einer fibrinösen Metamorphose des Epithels hervorgegangen erklären, die peripheren Schichten können aber unmöglich vom Epithel abstammen. Diese müssen vom Exsudat selbst hergeleitet werden. Nun bestehen aber diese peripheren Schichten oft aus Fibrinfäden, die, theils sehr fein, theils ziemlich dick, sich im Aussehen von geronnenem Blutfaserstoff wesentlich unterscheiden. Diese Thatsachen beweisen, dass geronnenes Blutfibrin auch in verschiedenen Formen auftreten kann. Auch bei den künstlich erzeugten Pseudomembranen der Kaninchentrachea kann man sich leicht überzeugen, dass das Fibrin ohne Zweifel aus dem Exsudat stammt. Uebrigens giebt auch DIETRICH im Gegensatz zu HENKE [1]), der sich der Ansicht BAUMGARTEN's anschliesst, an, dass er nirgends eine Degeneration des Epithels oder einen directen Uebergang der Epithelien oder „Schollen" in das fibrinöse Balkenwerk beobachten konnte, was mit meinem Befunde vollkommen übereinstimmt.

Die Ergebnisse meiner vorliegenden Untersuchungen weichen in vielen Punkten von Angaben ab, die man in vielen Arbeiten und Lehrbüchern findet. Ich glaube, dass sich aus meinen Beschreibungen leicht ersehen lässt, worin die Meinungsverschiedenheiten bestehen. Daher gehe ich nicht weiter darauf ein.

Zum Schluss spreche ich meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. VON HANSEMANN, für seine Anregung und Unterstützung bei dieser Arbeit meinen wärmsten Dank aus.

---

1) Die experimentelle Erzeugung von Diphtherie bei Thieren durch die LÖFFLER'schen Diphtheriebacillen, Baumgarten, Arbeiten auf dem Gebiete der path. Anat. u. Bakteriologie Bd. II Heft 3 1899.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel XX.

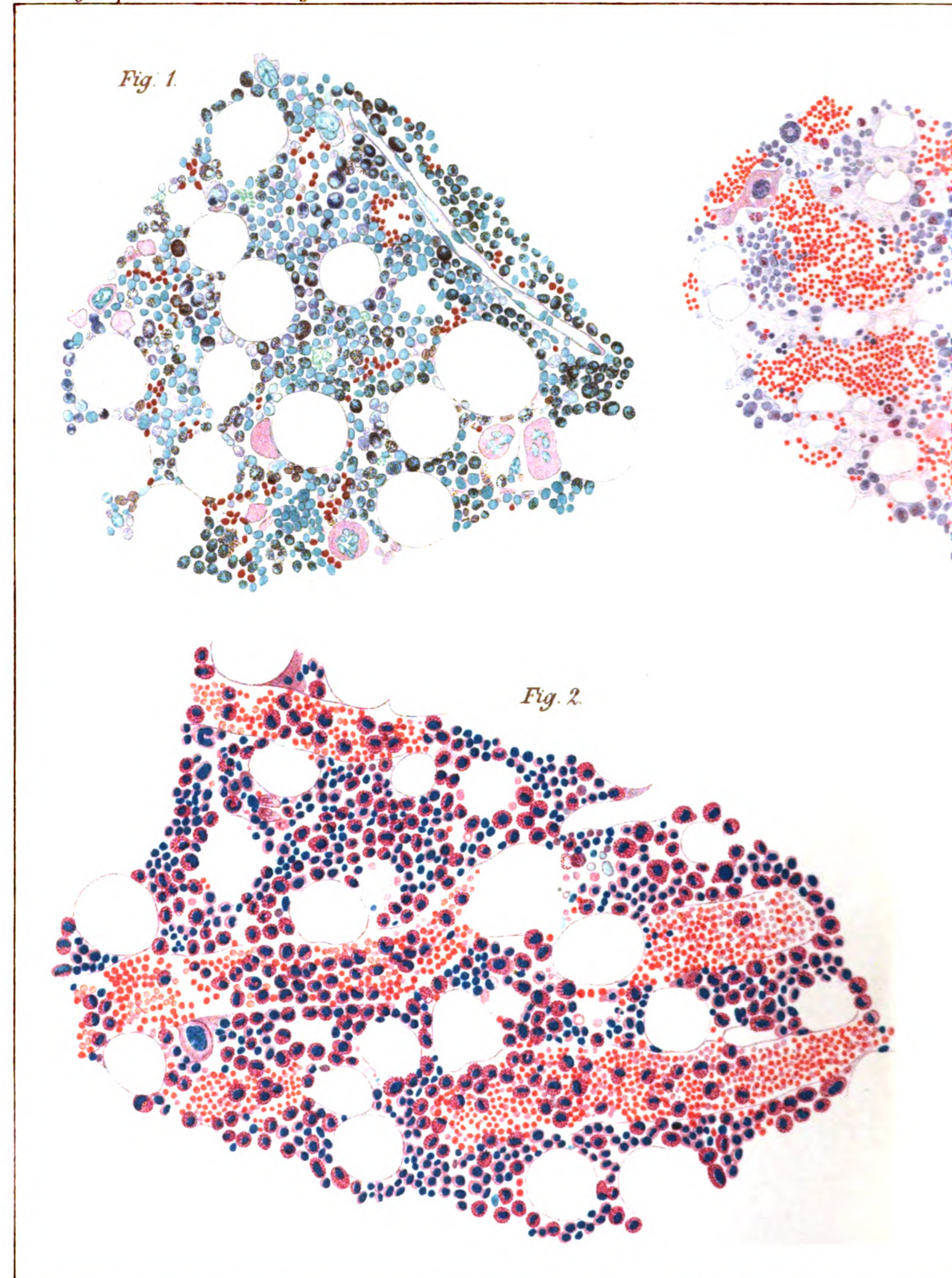
Fig. 1. Kaum stecknadelkopfgrosse Auflagerung der Rachenschleimhaut. Vergrösserung LEITZ Obj. 3 Oc. 4. Fibrin nach WEIGERT, Kerne mit Lithionkarmin gefärbt. *e* Epithel, *g* Gefäss, *s* Schleim.

Fig. 2. Hanfkorngrosse Auflagerung der Uvula. Vergrösserung und Färbung wie Fig. 1. *e* Epithel, *g* Gefäss, *g'* ein mit Fibrin verstopftes Gefäss.

Fig. 3. Aus einer ausgedehnten Membran der Trachea. Vergrösserung und Färbung wie Fig. 1. *s* Schleim, *sa* Ausführungsgang einer Schleimdrüse.

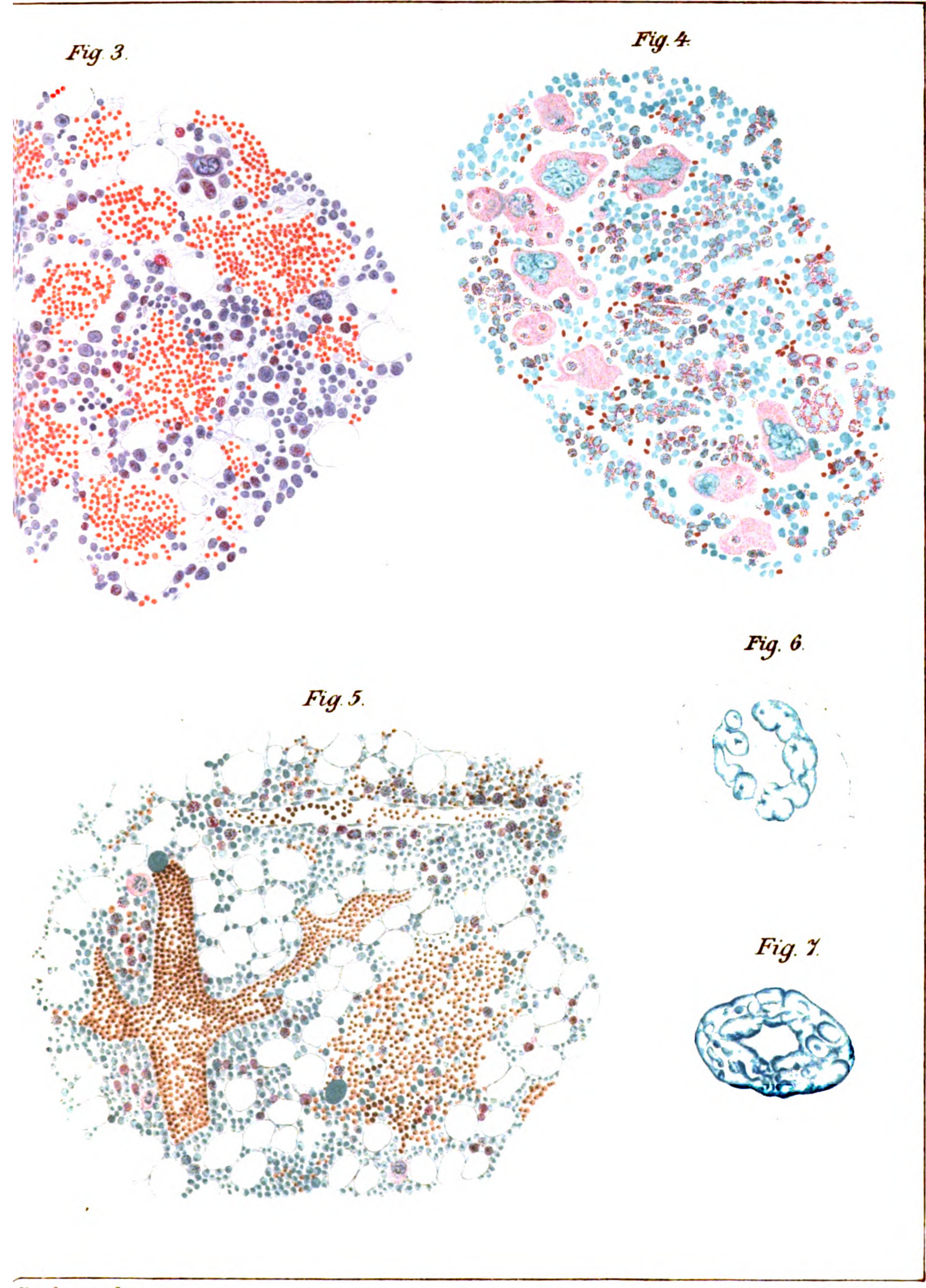
Fig. 4. Aus derselben Membran wie Fig. 3. Vergrösserung wie Fig. 1. Färbung nach VAN GIESON. *b* Basalmembran, *f* Fibrin, *sa* Ausführungsgang einer Schleimdrüse.

Lippert & Co. (G. Pätz'sche Buchdruckerei), Naumburg a.S.



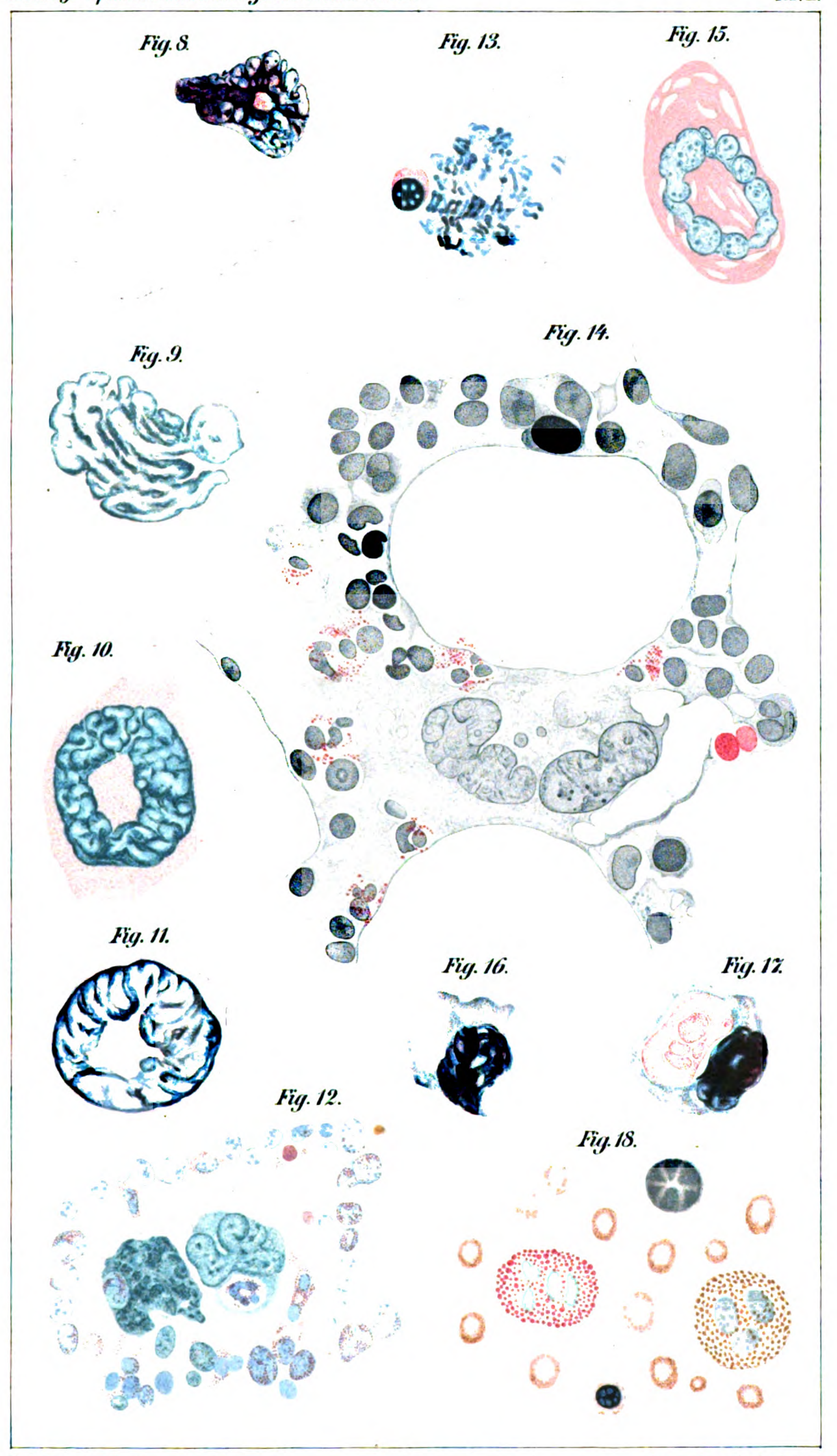
Dr. Lengemann, Knochenmarkveränderungen.

Verlag von Gustav



Fischer in Jena.

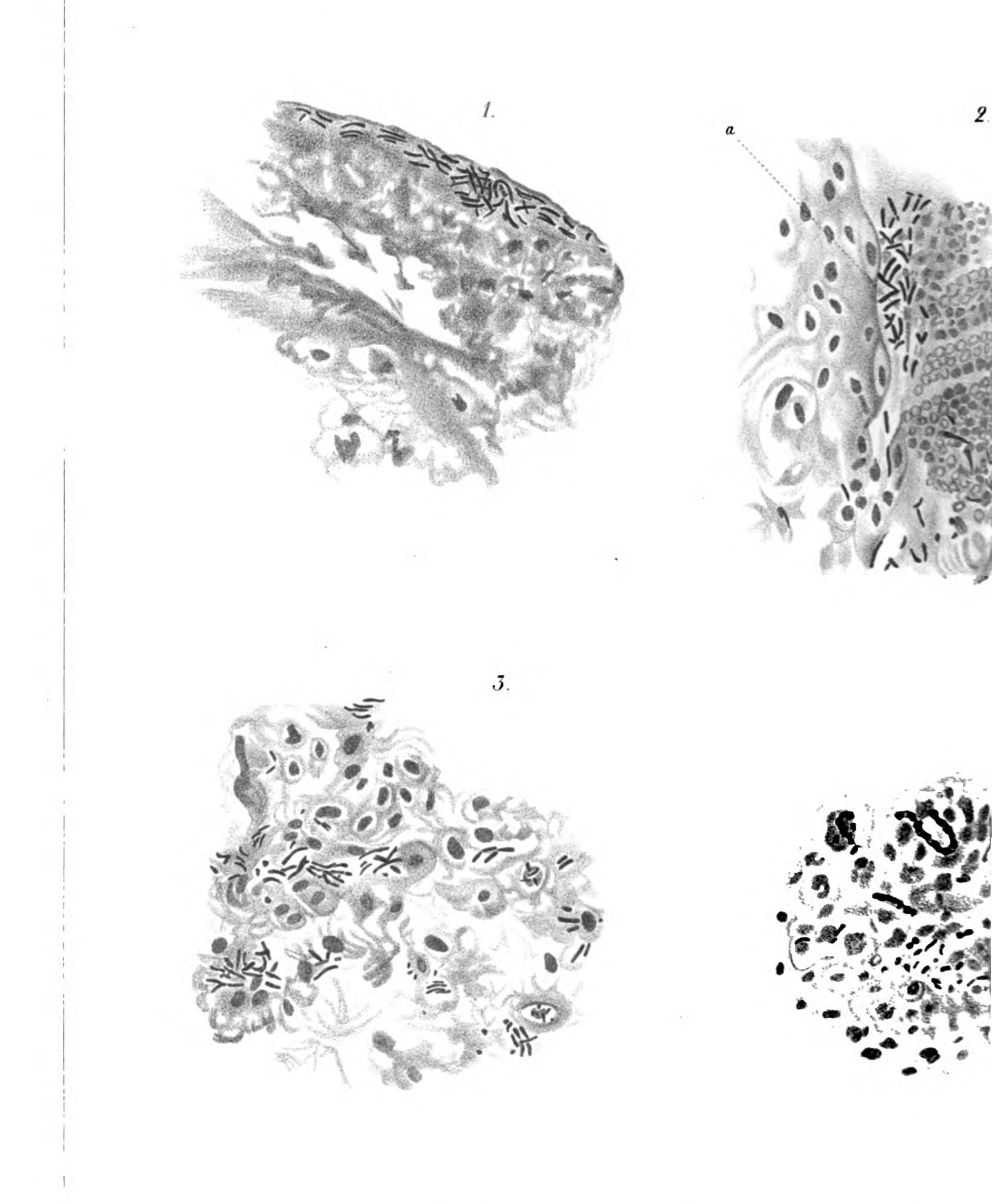
Lithographie v E. Schaal, Jena.



Dr. Lengemann, Knochenmarkveränderungen.

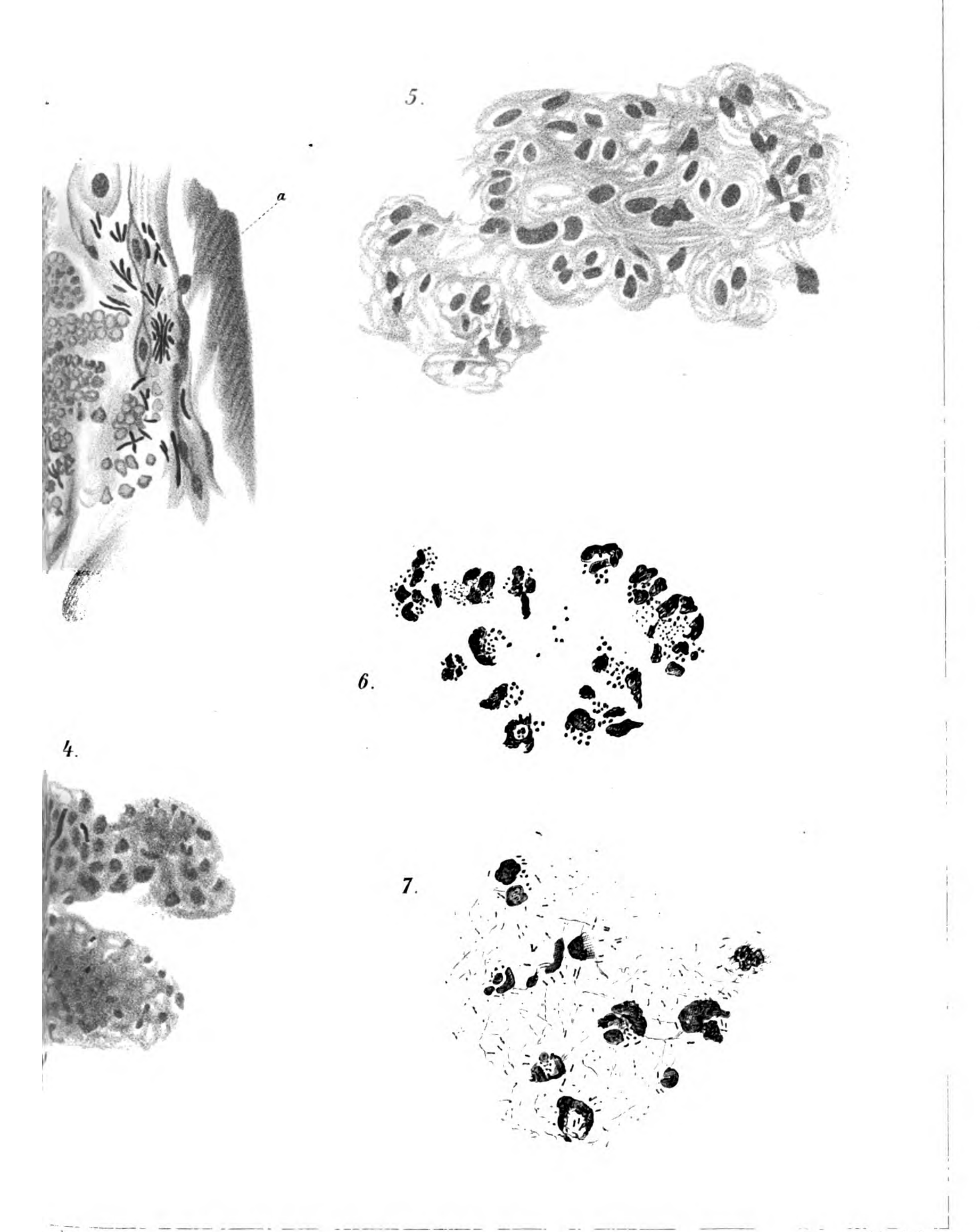
Lith. Anst. v. E. Schid. Jena

Verlag von Gustav Fischer in Jena.

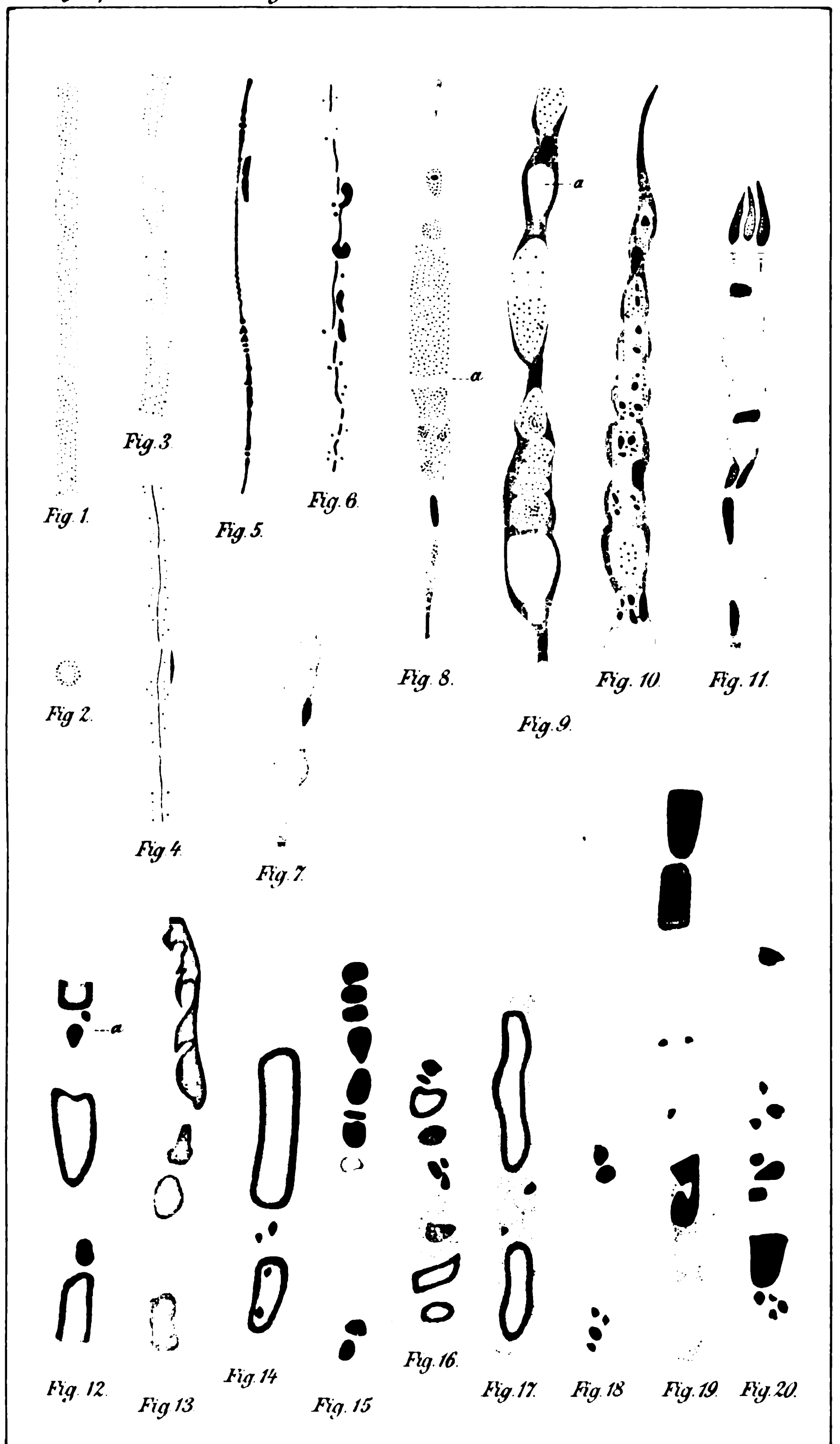


Jurgelunas,

Verl. v. Gustav Fi



scher, ..na.
Lith.Anst.v.J.Arndt Jena



Dr. Murawieff, Veranderung durchschnittener Nerven. Lithographie v. E. Schaal, Jena.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.

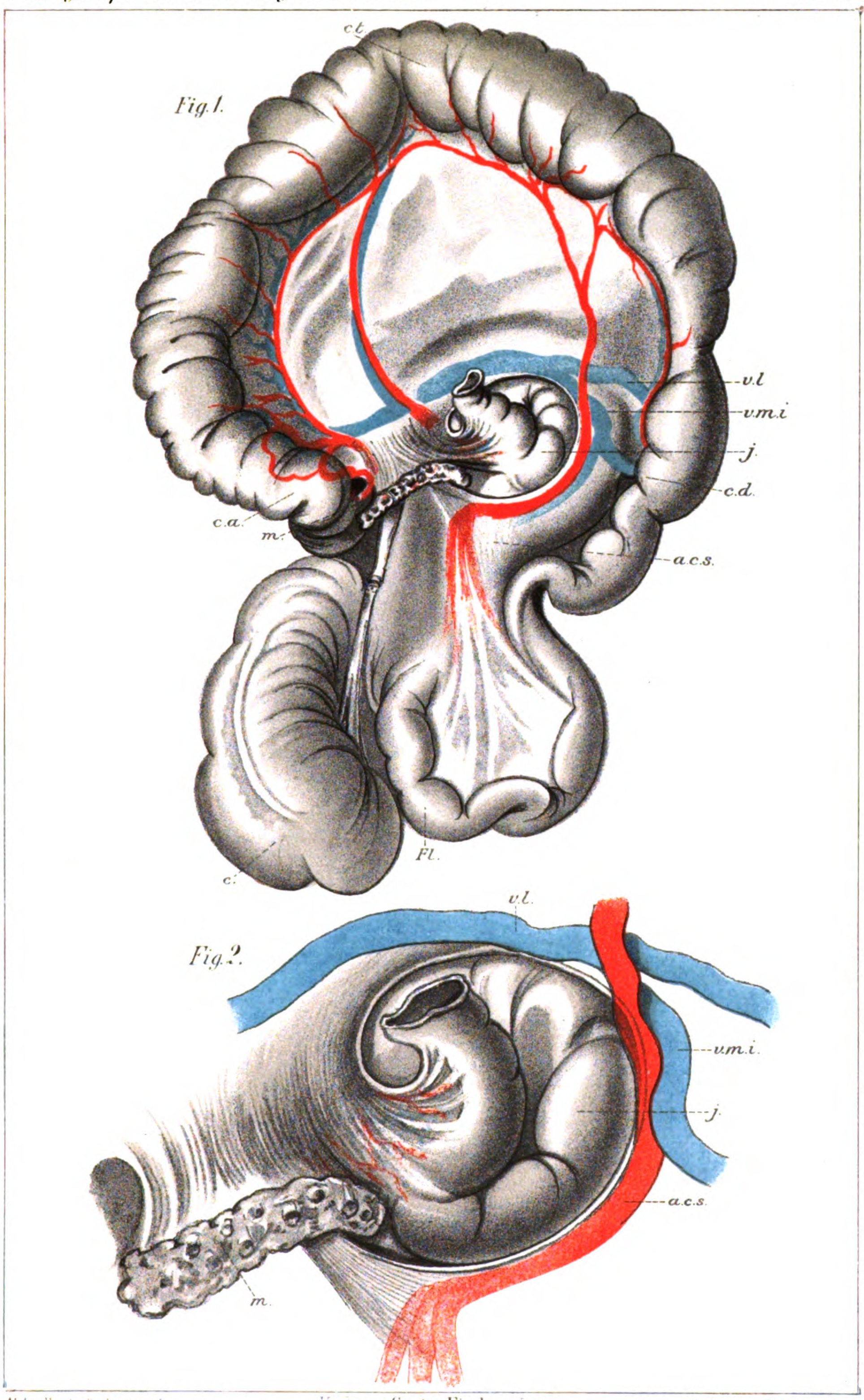
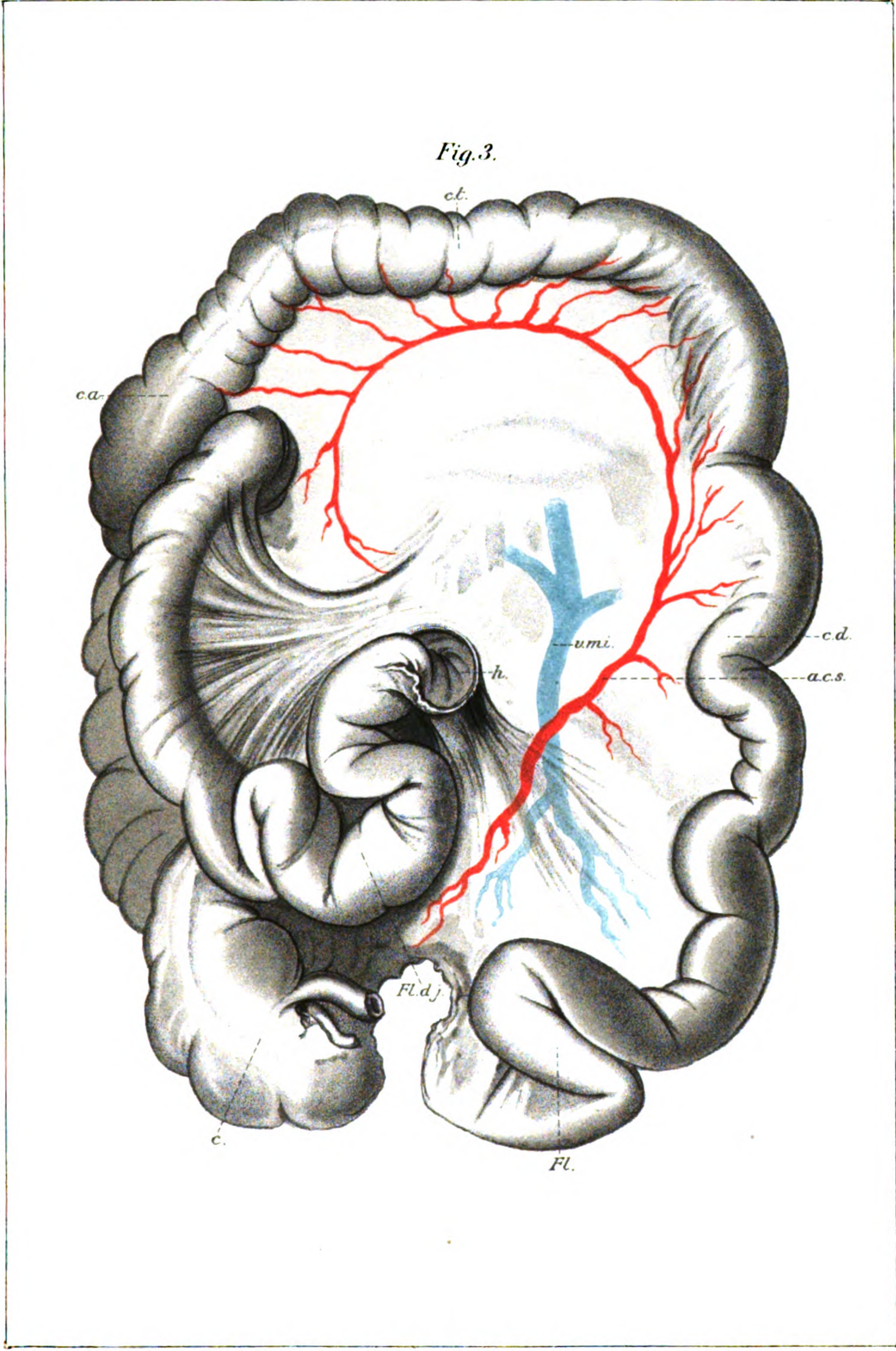
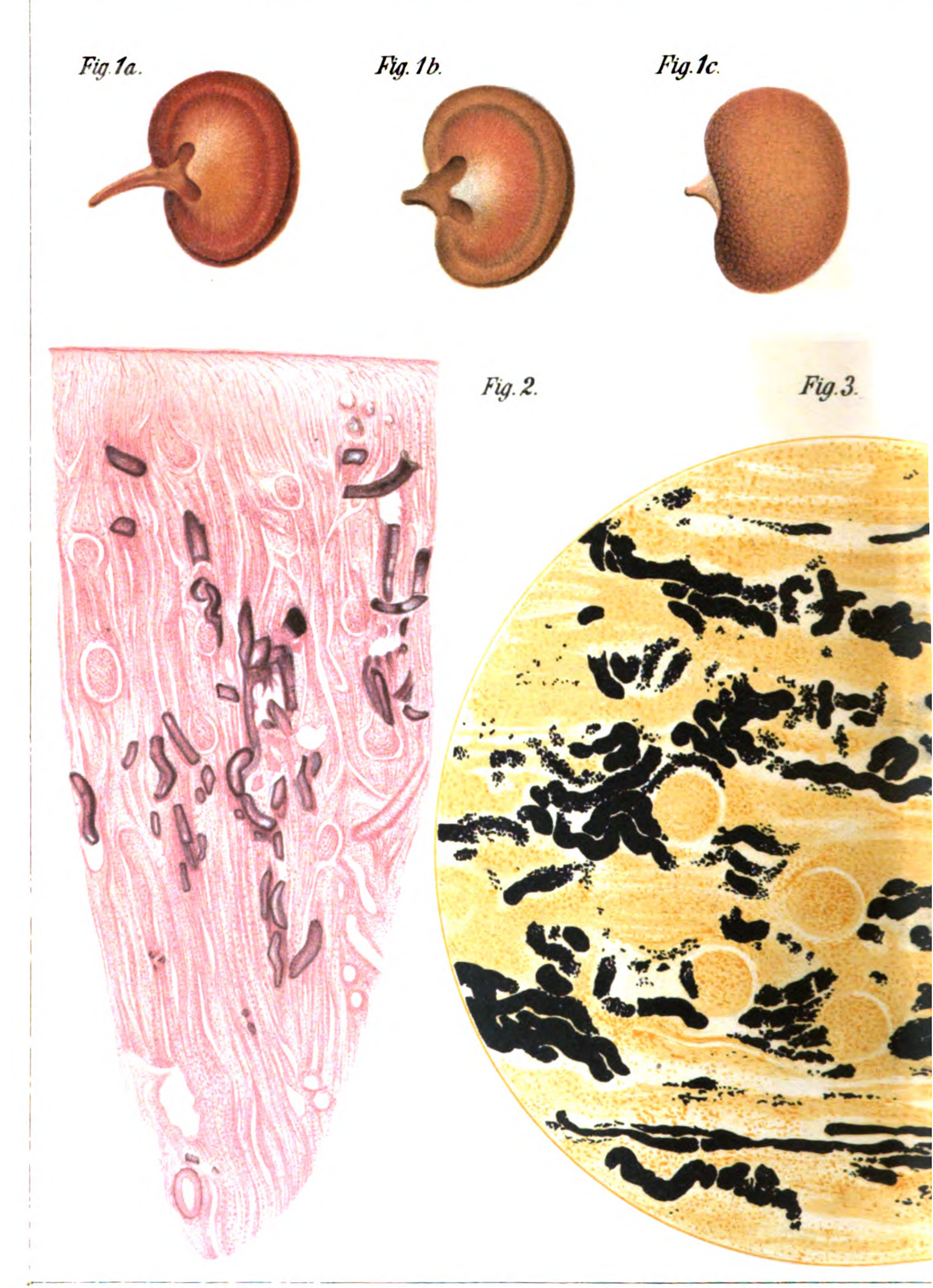

Fig. 1.
c.t.
v.l
v.m.i
j.
c.d.
c.a.
m.
a.c.s.
Fl.
c.
Fig. 2.
v.l.
v.m.i.
j.
a.c.s.
m.

Fig. 3.





v. Kóssa: Künstlich erzeugte Verkalkungen.

Verlag von Gustav



cher in Jena

Lith. Anst. v. P. Weise, Jena

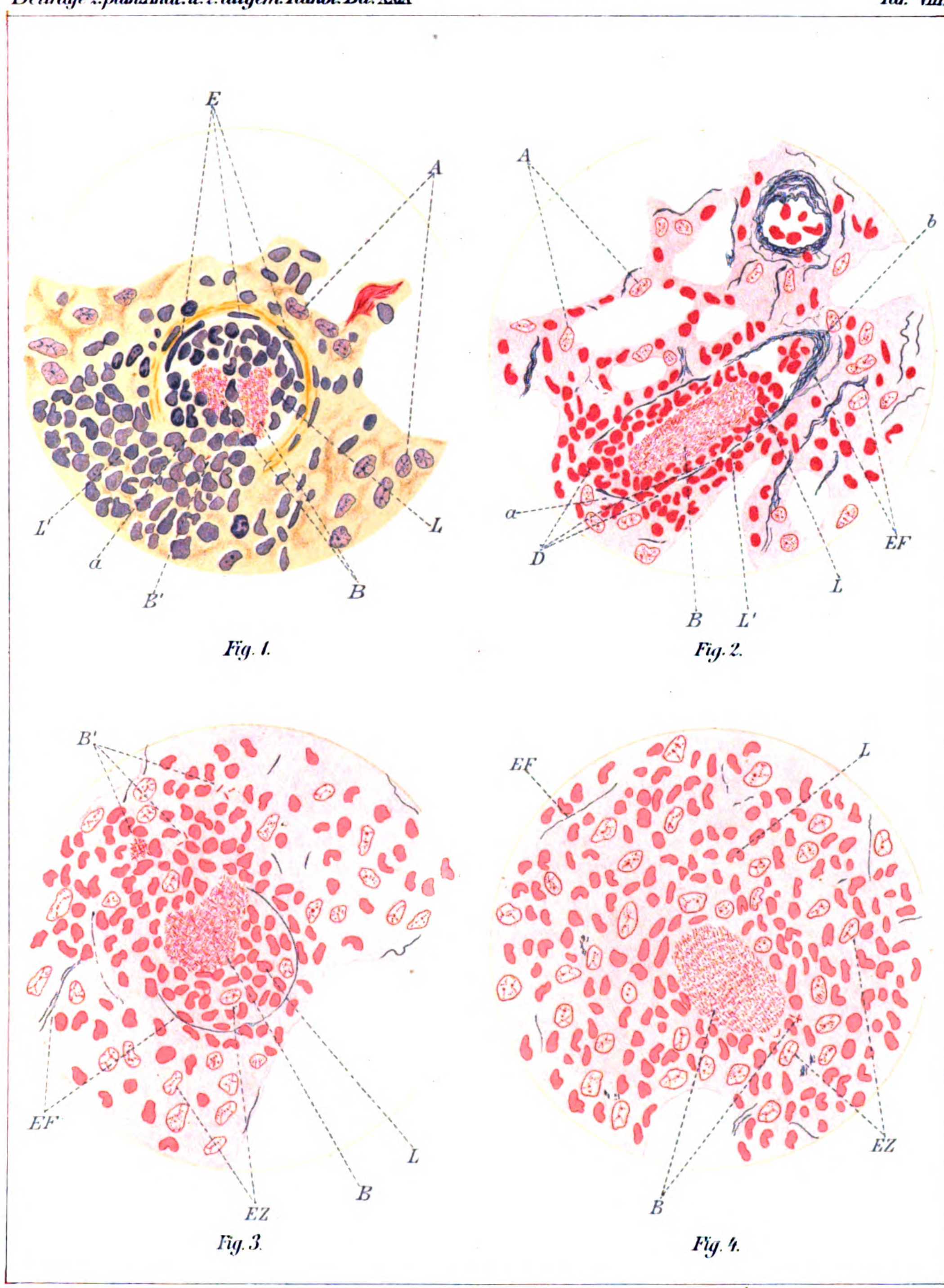


Fig. 1.   Fig. 2.

Fig. 3.   Fig. 4.

Dr. Wechsberg, Einwirkung des Tuberkelbacillus.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.   Lithographie v. E. Schmidt, Jena.

Dr. Wechsberg del.

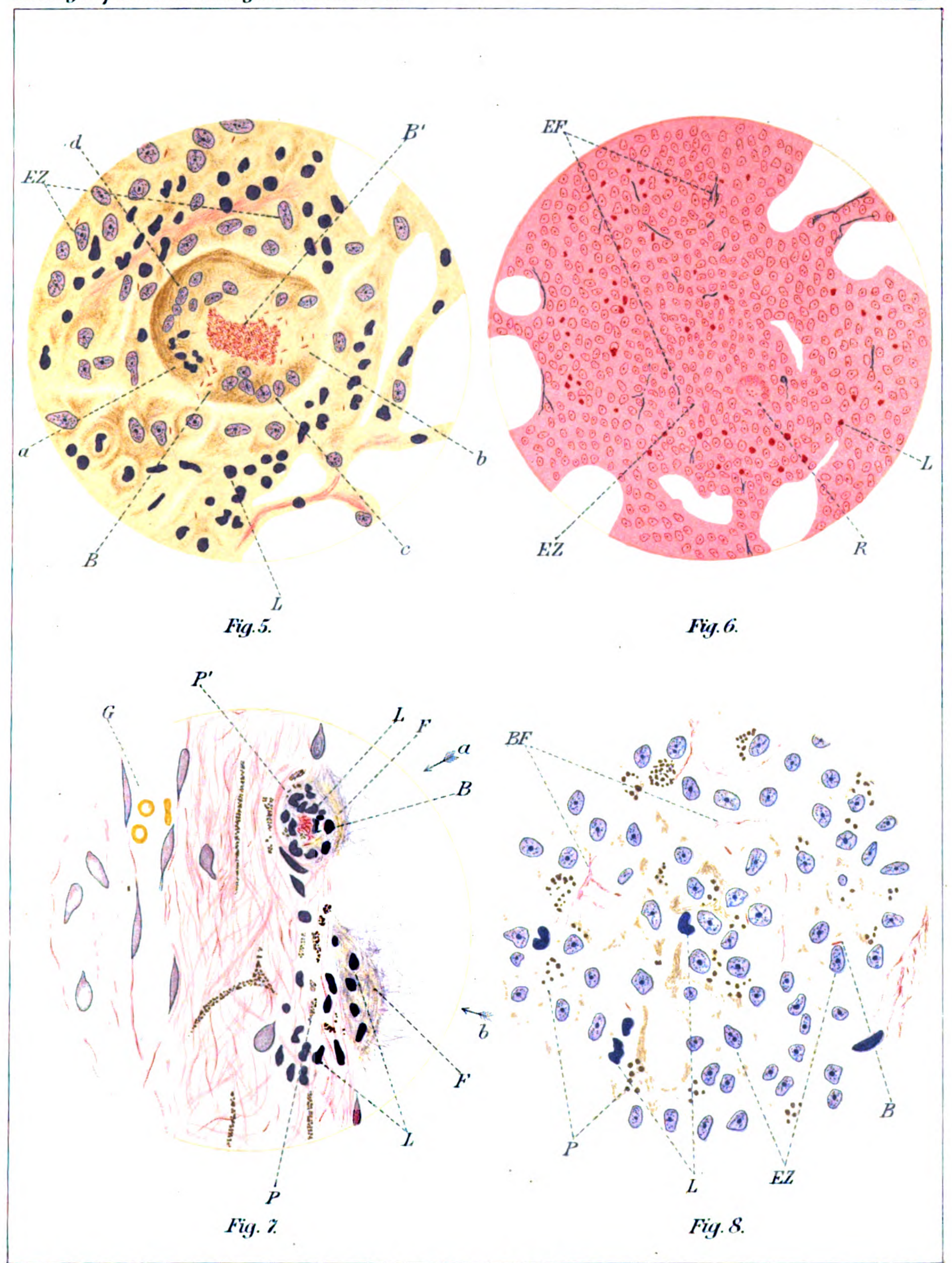


Fig. 5.

Fig. 6.

Fig. 7.

Fig. 8.

Dr. Wechsberg del.

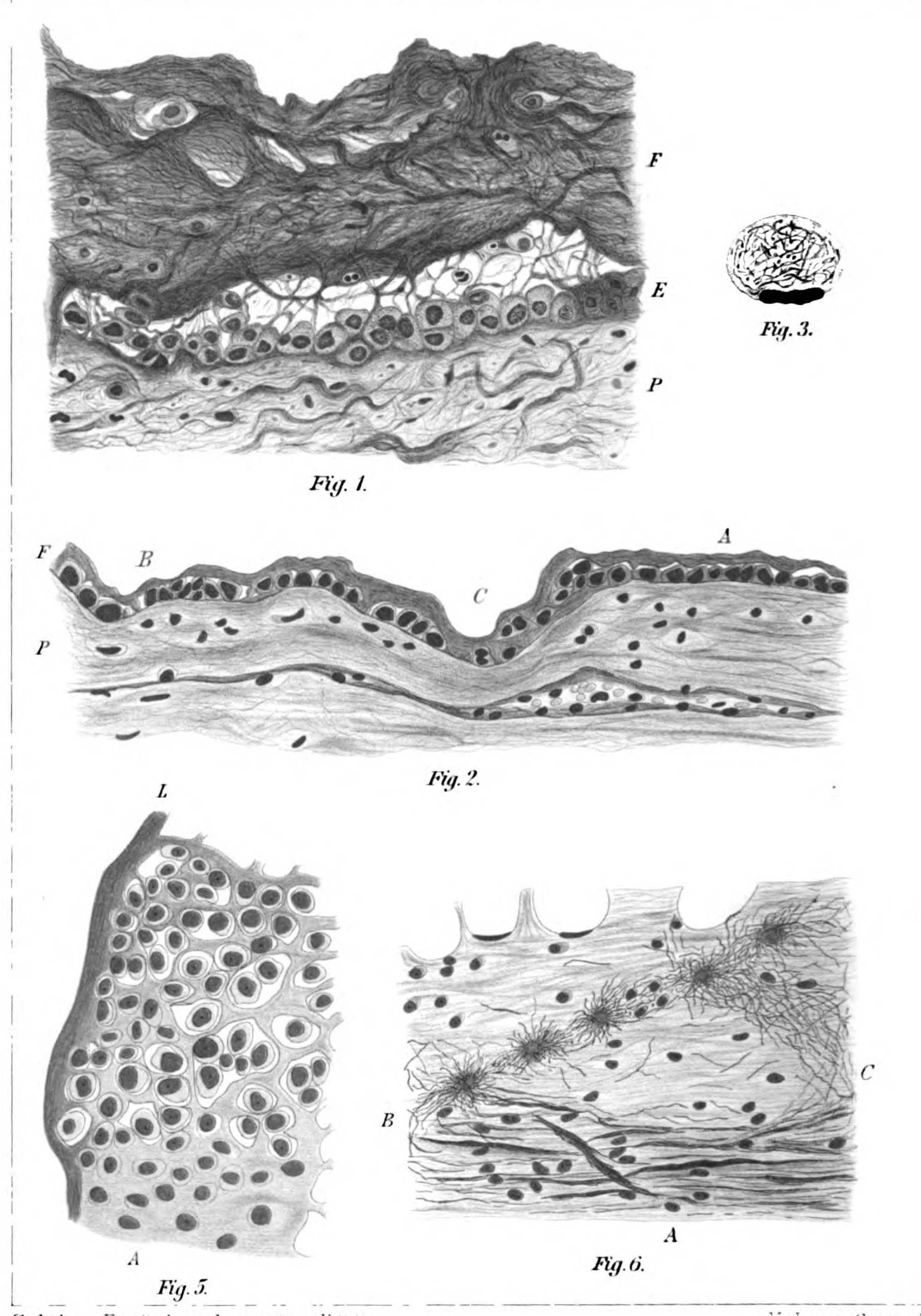


Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 5.

Fig. 6.

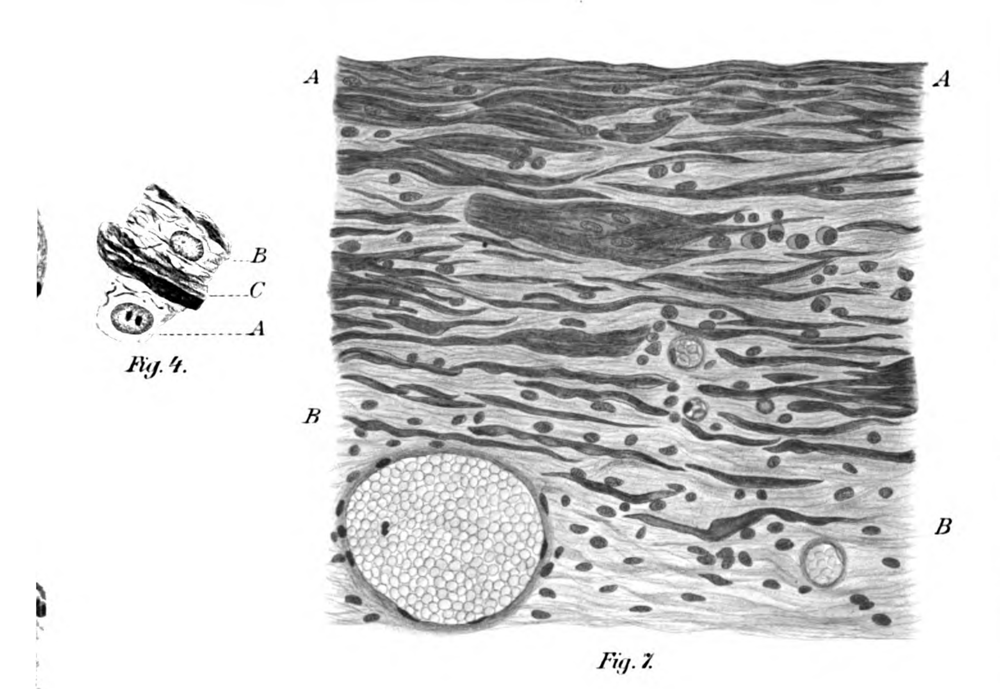


Fig. 4.

Fig. 7.

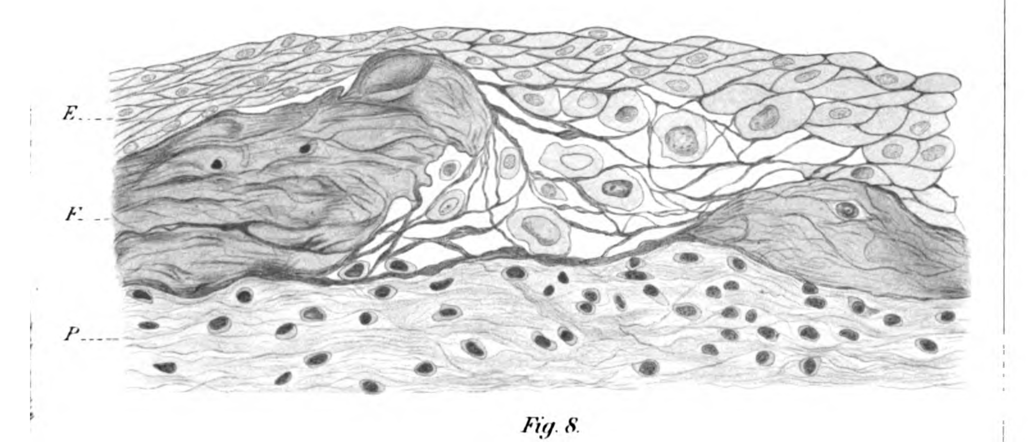
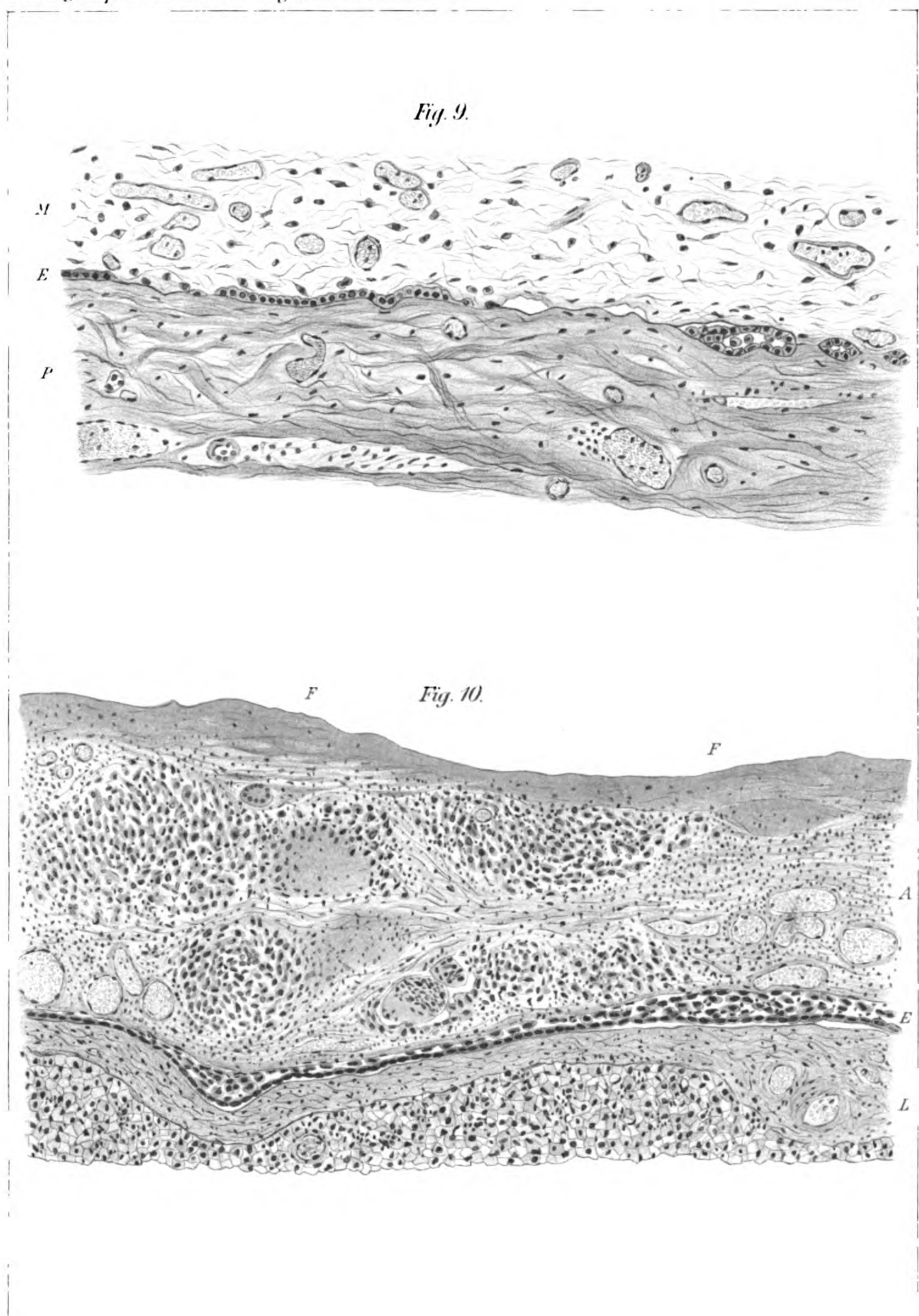


Fig. 8.

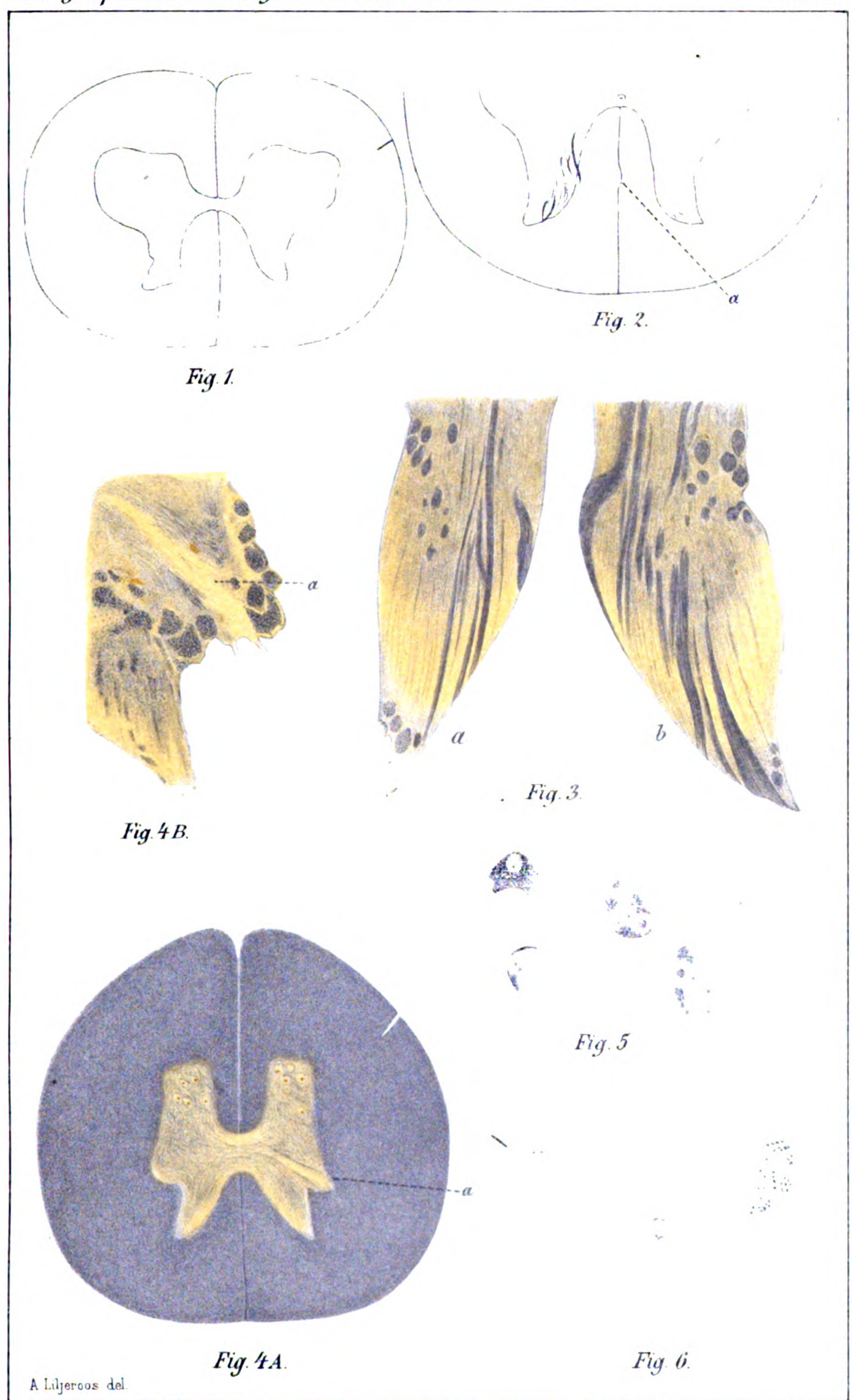
Fischer in Jena.

Lithographie v. E. Schaal, Jena



Saltykow. Entzündung der serösen Häute.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.



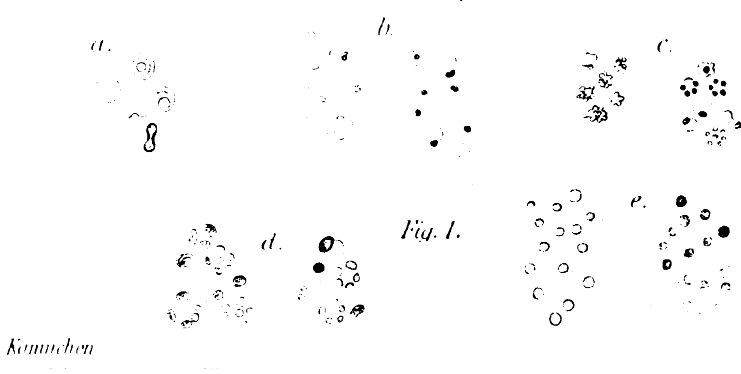
Knape, Rückenmark nach Resection spin. Nerven.

Verlag von Gustav Fischer in Jena

Lithographie von E. Schaal, Jena

500 f. Vergr.

a. b. c.

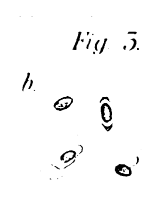


d. Fig. 1. e.

Kaninchen

Fig. 2.

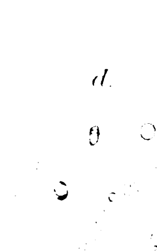
a. b. c



Huhn

Fig. 3.

a. b. c.



Eidechse

a. b c.

d. e.

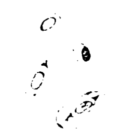
Fig. 4.



Frosch

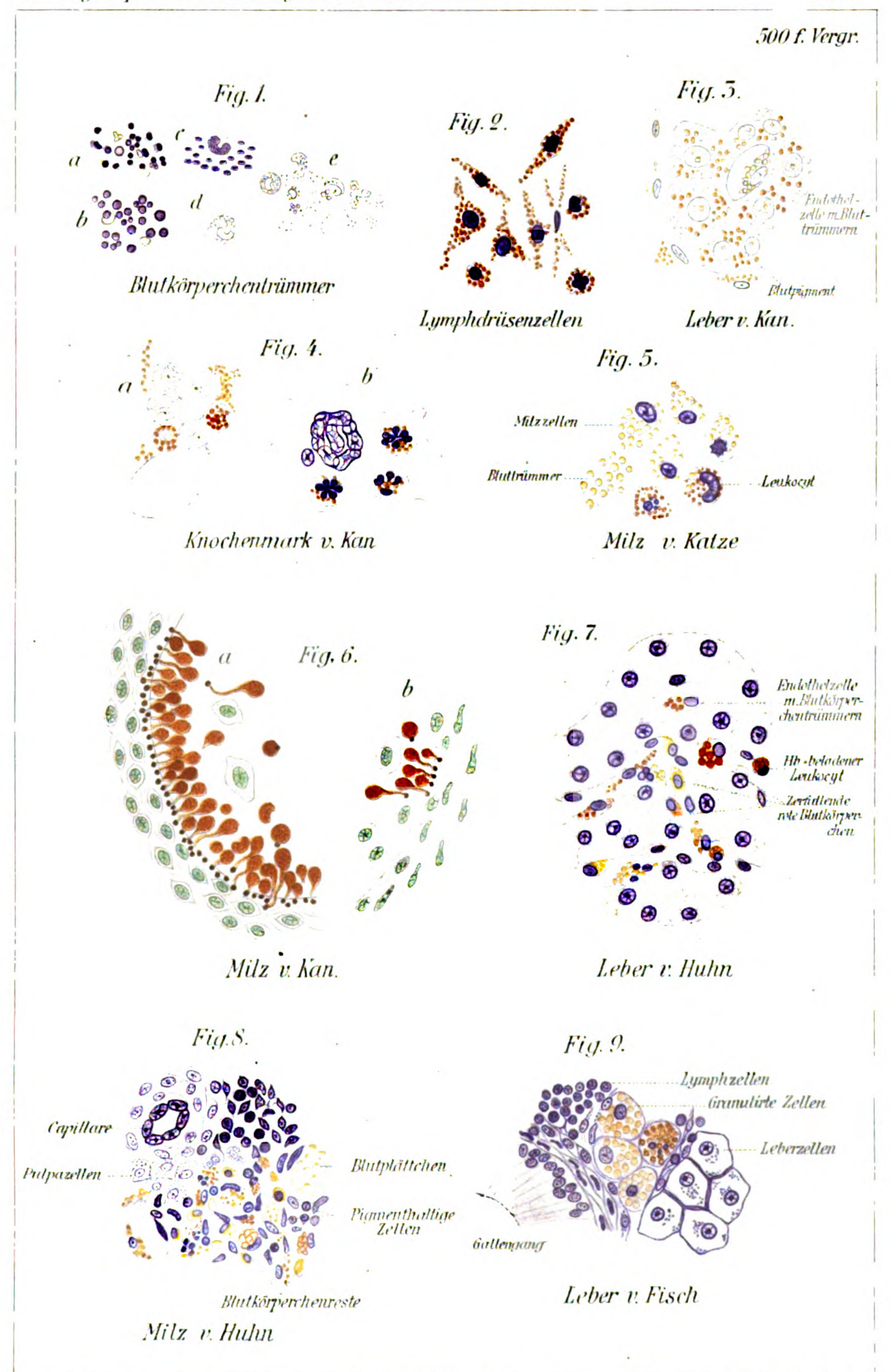
Fig. 5.

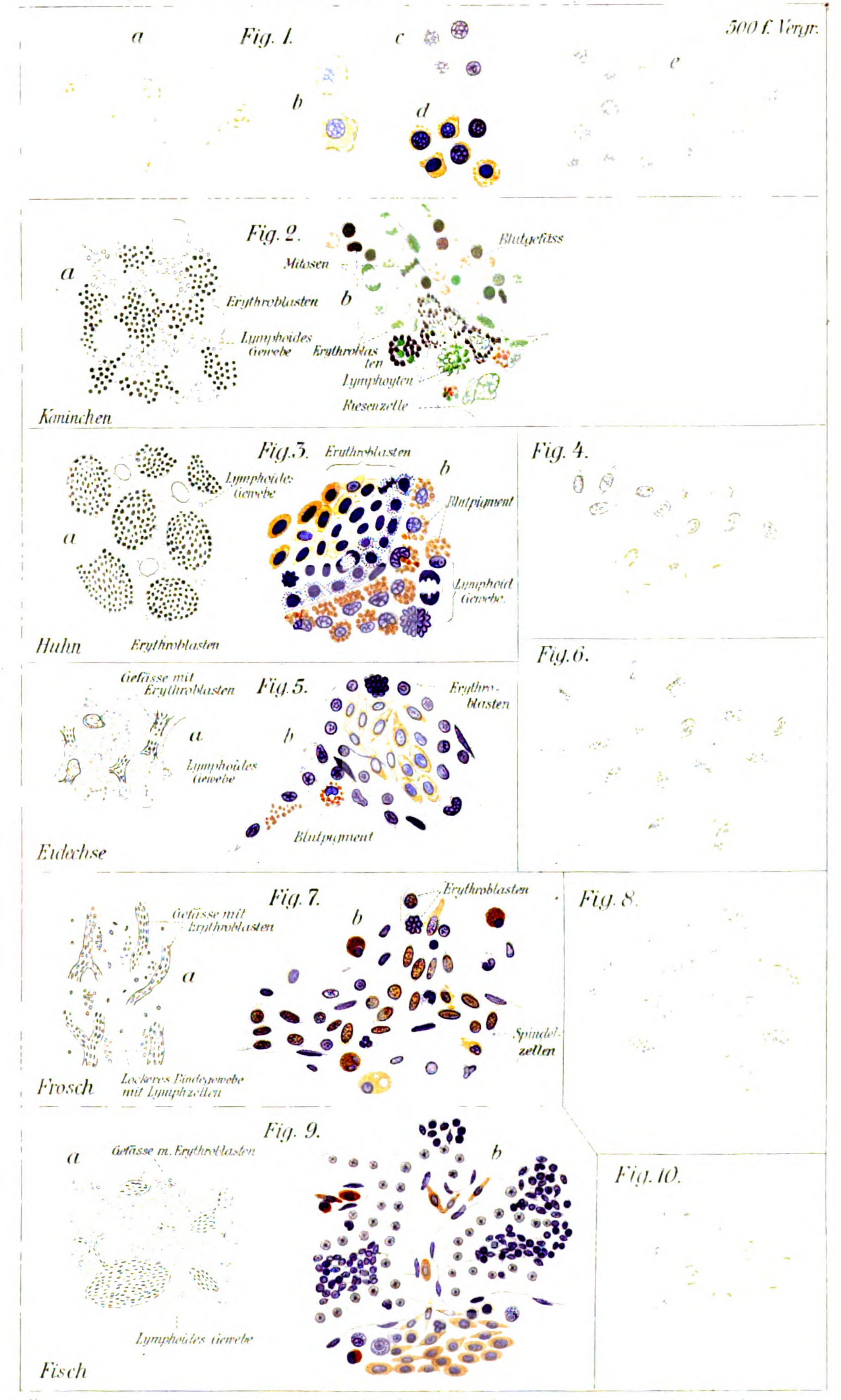
a b c

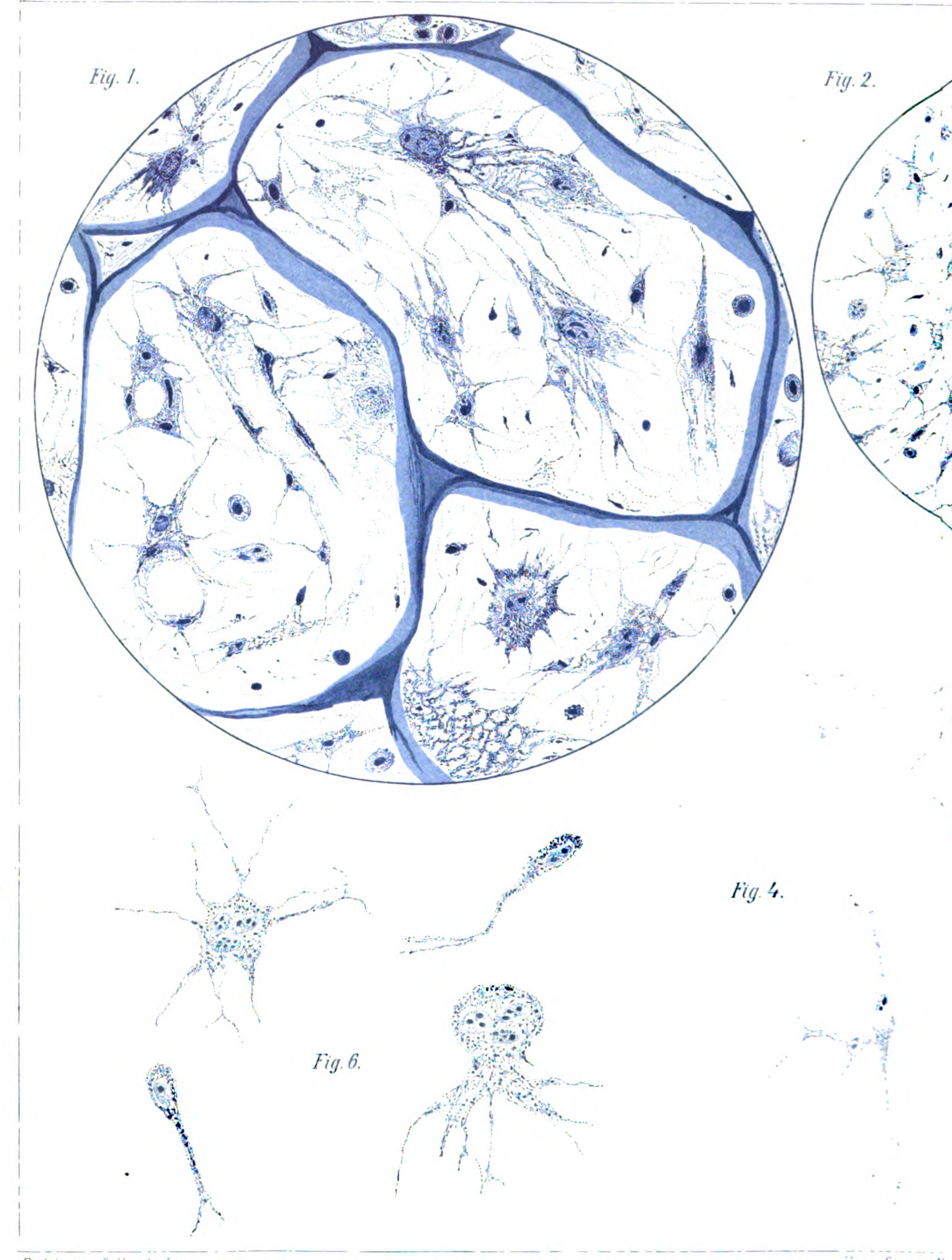


Fisch

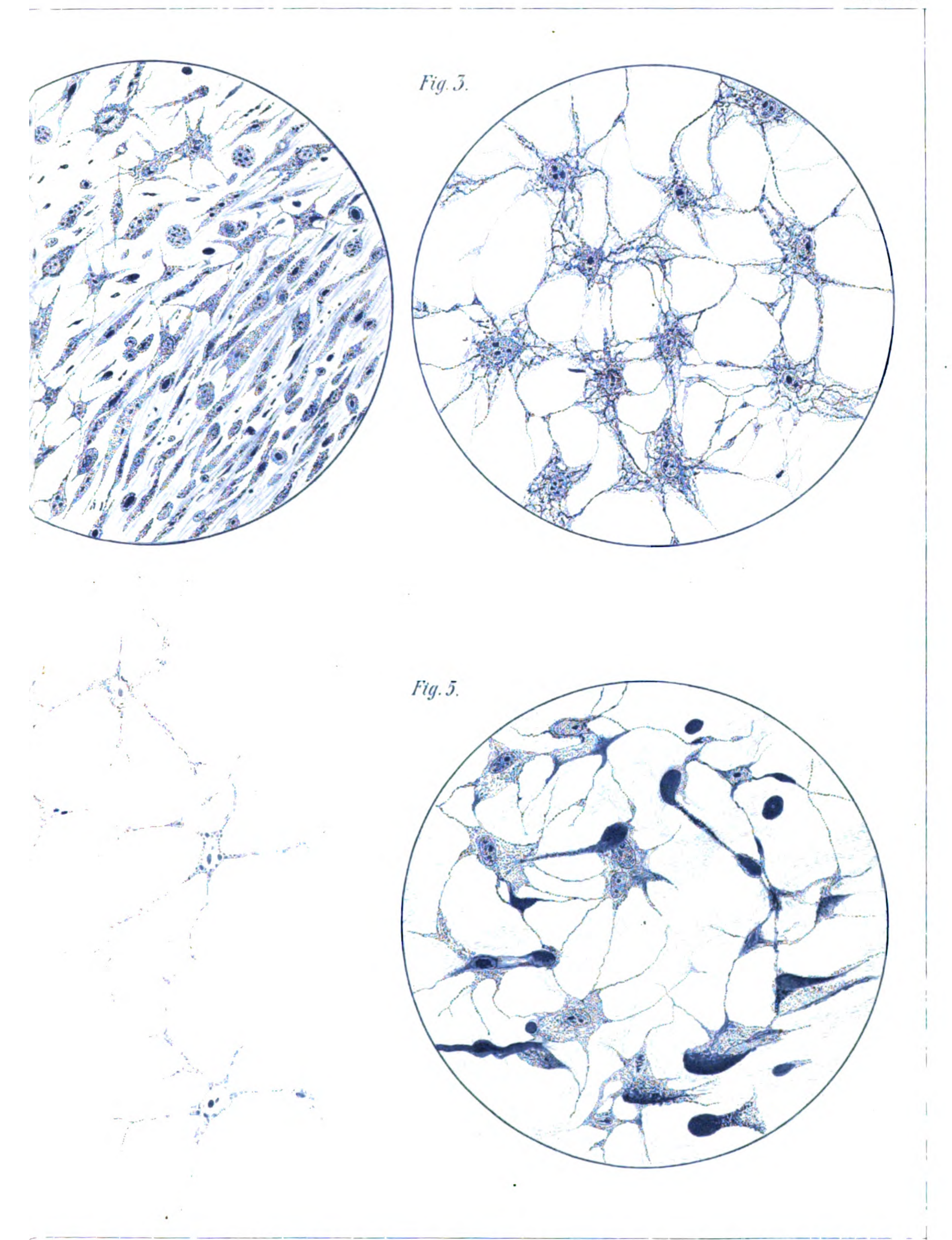
Gustav Fischer


500 f. Vergr.
Fig. 1.
a
b
c
d
e
Blutkörperchentrümmer
Fig. 2.
Lymphdrüsenzellen
Fig. 3.
Endothel-zelle m. Blut-trümmern
Blutpigment
Leber v. Kan.
Fig. 4.
a
b
Knochenmark v. Kan.
Fig. 5.
Milzzellen
Bluttrümmer
Leukocyt
Milz v. Katze
Fig. 6.
a
b
Milz v. Kan.
Fig. 7.
Endothelzelle m. Blutkörperchentrümmern
Hb-beladener Leukocyt
Zerfallende rote Blutkörperchen
Leber v. Huhn
Fig. 8.
Capillare
Pulpazellen
Blutplättchen
Pigmenthaltige Zellen
Blutkörperchenreste
Milz v. Huhn
Fig. 9.
Lymphzellen
Granulirte Zellen
Leberzellen
Gallengang
Leber v. Fisch


500 f. Vergr.
Fig. 1.
a
b
c
d
e
Fig. 2.
Mitosen
Blutgefäss
a
Erythroblasten
b
Lymphoides Gewebe
Erythroblasten
Lymphocyten
Riesenzelle
Kaninchen
Fig. 3.
Erythroblasten
Lymphoides Gewebe
b
Blutpigment
a
Lymphoid Gewebe
Huhn
Erythroblasten
Fig. 4.
Fig. 6.
Gefässe mit Erythroblasten
Fig. 5.
Erythroblasten
a
b
Lymphoides Gewebe
Blutpigment
Eidechse
Fig. 7.
Erythroblasten
Gefässe mit Erythroblasten
b
a
Spindelzellen
Frosch
Lockeres Bindegewebe mit Lymphzellen
Fig. 8.
Fig. 9.
a
Gefässe m. Erythroblasten
b
Fig. 10.
Lymphoides Gewebe
Fisch

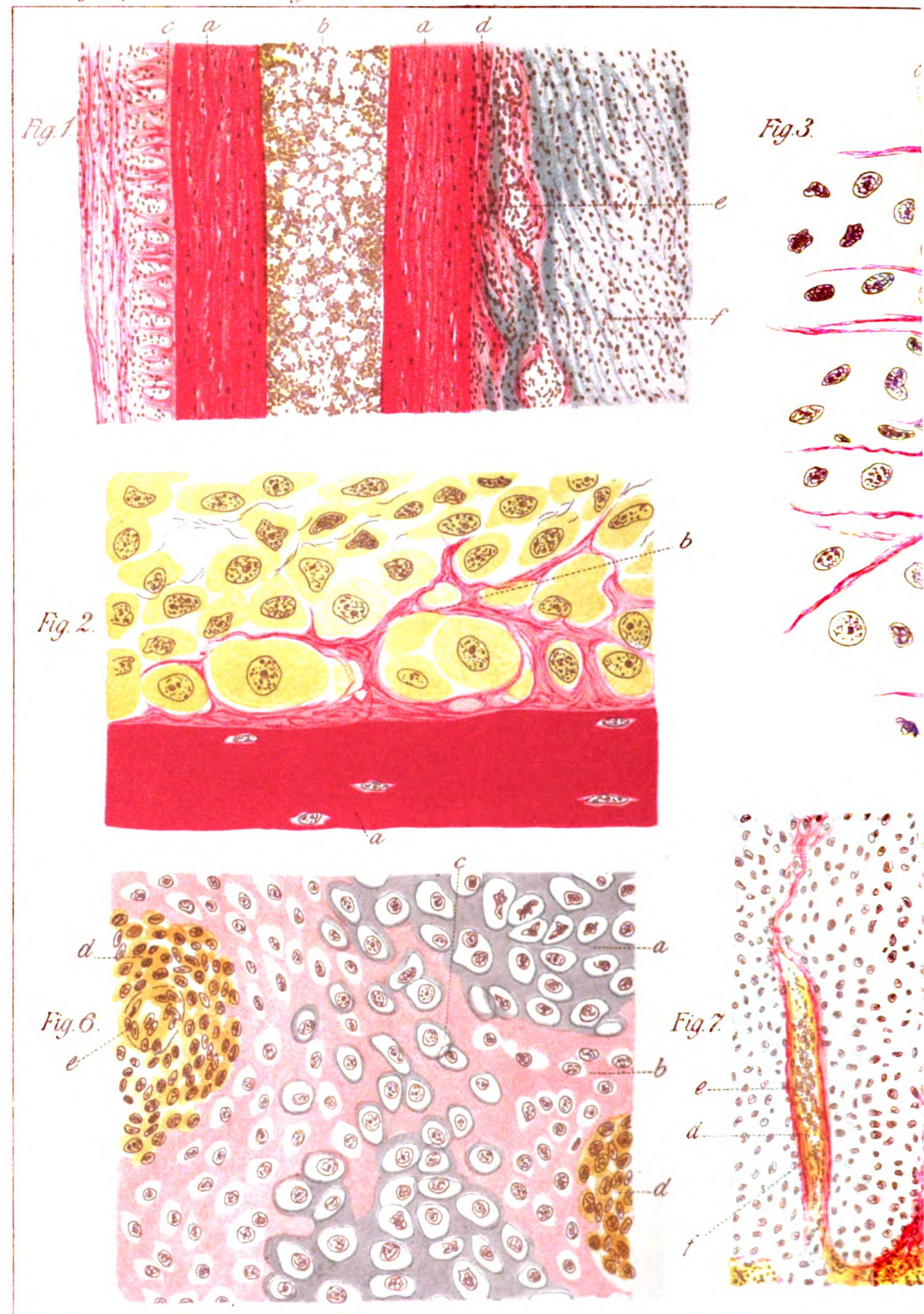


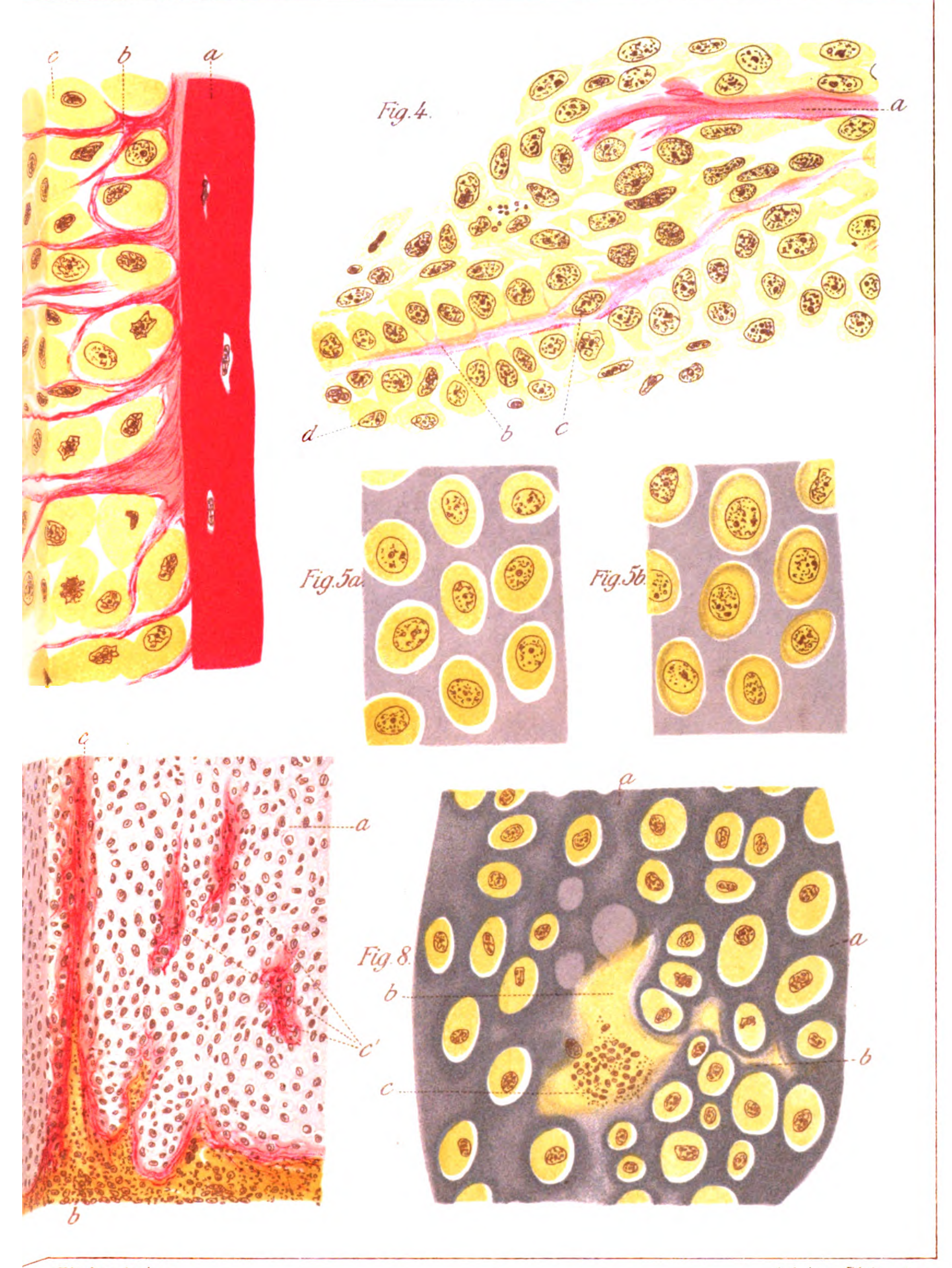
Reddingius. Z. [illegible] des Bindegewebes
E. van Wering del.
Verl. v Gustav F



Fischer, Jena

Lith. Anst. v. A. Giltsch, Jena.


Fig. 1.
c
a
b
a
d
e
f
Fig. 2.
b
a
Fig. 3.
Fig. 6.
c
a
d
e
b
d
Fig. 7.
e
d
f



Gustav Fischer in Jena.
Lith. Anst. v. P. Weise, Jena.



Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 4.

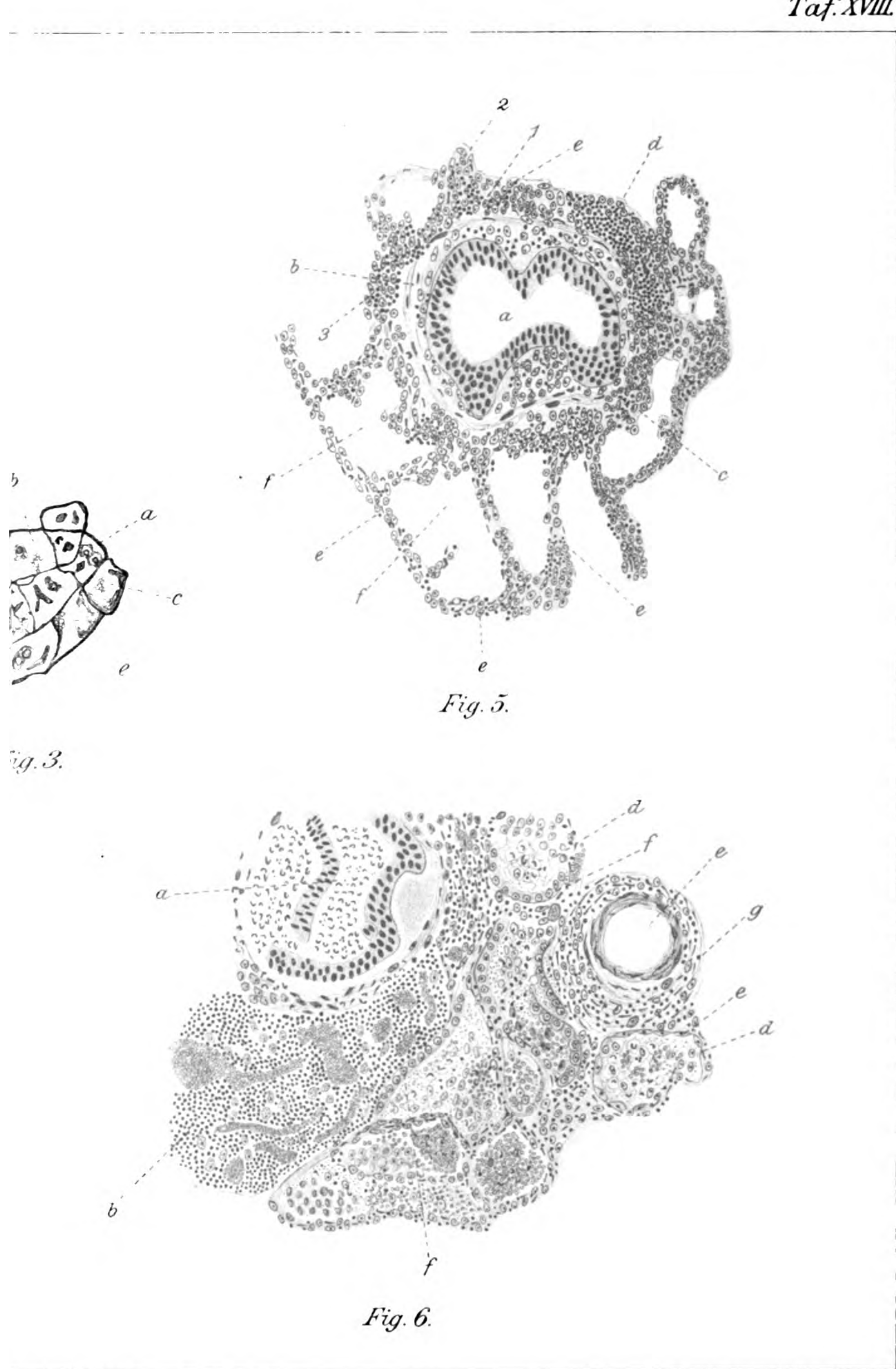


Fig. 5.

ig. 3.

Fig. 6.

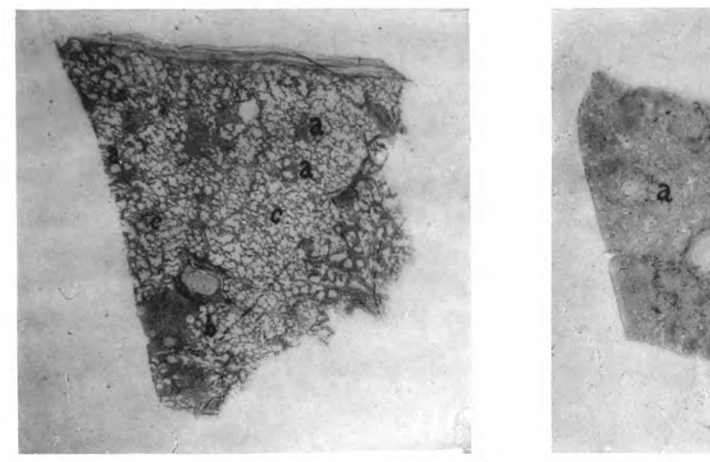


Fig. 8.

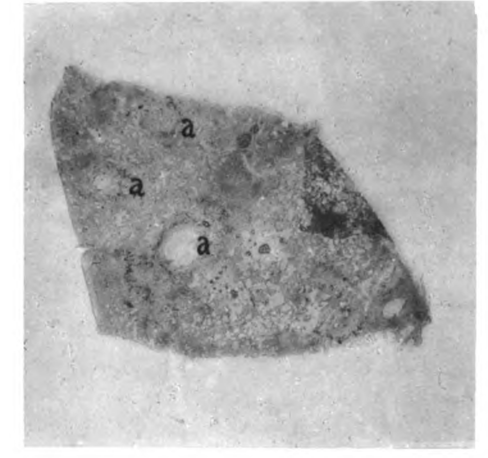


Fig. 9.

a. a. c. b.

Fig 7.

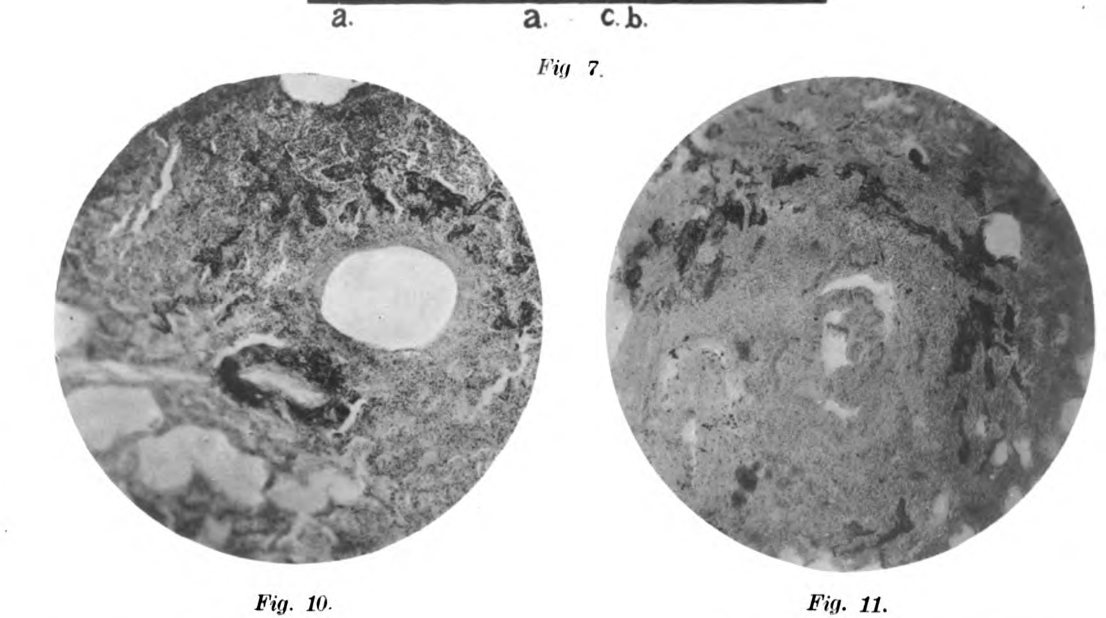


Fig. 10. *Fig. 11.*

Steinhaus Masernpneumonie.

Crayondruck von J. B. Obernetter, München.

*Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.***

Fig. 1.



Fig. 3.

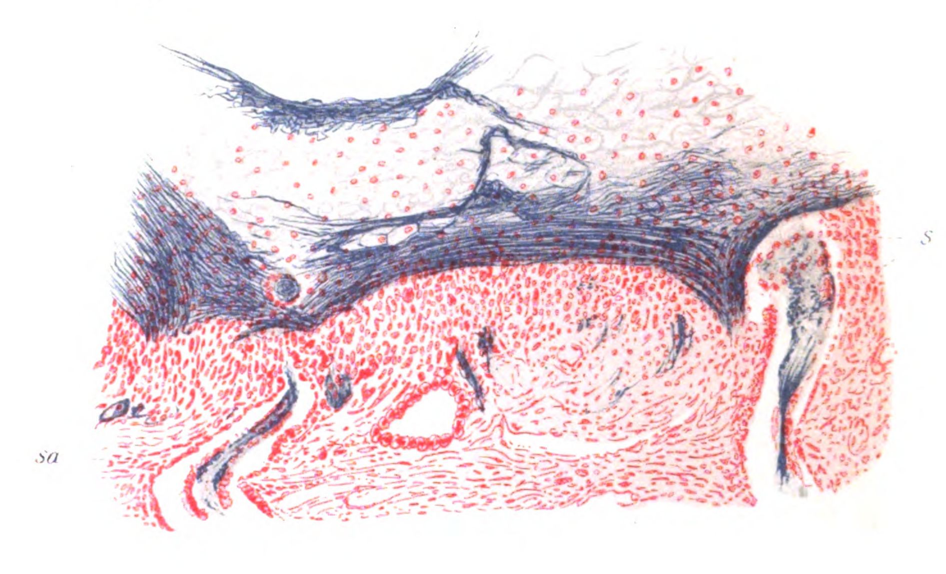
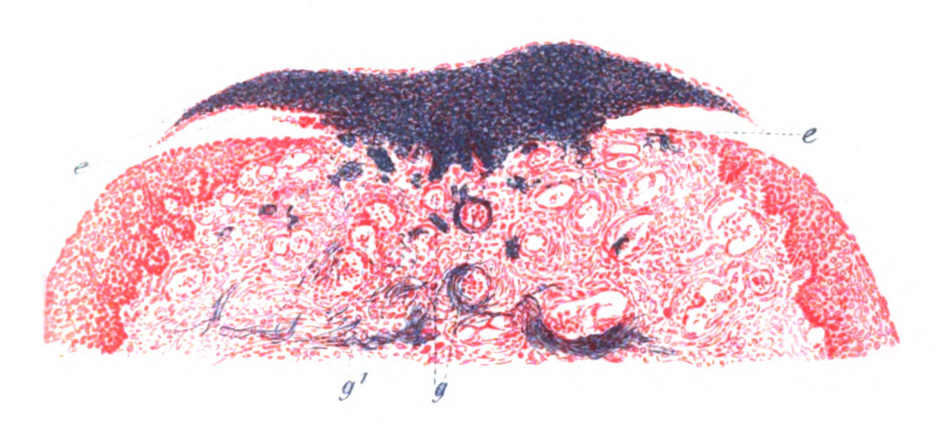


Fig. 2.





…scher in Jena

Lith. Anst. v. P. Weise Jena